

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 4A

*Chronische Hepatitis C bei Kindern zwischen 3 und
<12 Jahren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 22.07.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik.....	19
4.2.1 Fragestellung.....	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	22
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	27
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	29
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	31
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	32
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	36
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	40
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	42
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	42
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	43
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	46
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	46
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	47
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	51
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	51
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	53
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	58
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	59
4.3.1.3.1 SVR12 – RCT.....	59
4.3.1.3.2 UE – RCT.....	64

4.3.1.3.3	Subgruppenanalysen – RCT.....	66
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	69
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	69
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	69
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	69
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	69
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	70
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	72
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	72
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	73
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	73
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	74
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	75
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	76
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	76
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	83
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	94
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	107
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	107
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	107
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	109
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	112
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	113
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	113
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	113
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	114
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	114
4.6	Referenzliste.....	115
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	121
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	128
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	131
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	160
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	236
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	249
	Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen	268

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von LDV/SOF zur zVT bei Kindern im Alter von 3 bis <12 Jahren (RCT).....	22
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss für Studien zu LDV/SOF bei Kindern im Alter von 3 bis <12 Jahren (nicht-randomisierte Studien)	24
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM.....	47
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM	47
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zbAM.....	51
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zbAM.....	52
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zbAM.....	53
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zbAM	54
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM	55
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM	55
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zbAM	58
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM	59
Tabelle 4-13: Operationalisierung des Endpunkts SVR12 – RCT.....	62
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SVR12 in RCT mit dem zbAM.....	62
Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus RCT mit dem zbAM.....	63
Tabelle 4-16: Operationalisierung von UE – RCT.....	64
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in RCT mit dem zbAM.....	64
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zbAM	65
Tabelle 4-19: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	67
Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	68
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	70
Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	70
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	71
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	71

Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	71
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	73
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	74
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	74
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	75
Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zbAM.....	77
Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zbAM.....	78
Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zbAM.....	81
Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zbAM	82
Tabelle 4-34: Studienpool – Studien mit dem zbAM	83
Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM	85
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	86
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	88
Tabelle 4-38: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	93
Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	94
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts SVR12 – Weitere Untersuchungen.....	94
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SVR12 in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	95
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM.....	96
Tabelle 4-43: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen	97
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	98
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM.....	99
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts PedsQL – weitere Untersuchungen	101
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PedsQL in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	101

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet, mit 12-wöchiger Behandlung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	103
Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	106
Tabelle 4-50: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	113
Tabelle 4-51 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 6. Mai 2020	122
Tabelle 4-52 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis heute: 6. Mai 2020	123
Tabelle 4-53 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 6. Mai 2020	124
Tabelle 4-54 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 6. Mai 2020	125
Tabelle 4-55 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis heute: 6. Mai 2020	126
Tabelle 4-56 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 6. Mai 2020	127
Tabelle 4-57: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM.....	160
Tabelle 4-58: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM.....	160
Tabelle 4-59: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM.....	198
Tabelle 4-60: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM.....	198
Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G337-1116 (Kohorten 2 und 3).....	237
Tabelle 4-62 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Kamal et al.	244
Tabelle 4-63 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie G337-1116 (Kohorten 2 und 3).....	250
Tabelle 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kamal et al.	256

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM	49
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM LDV/SOF bei Kindern im Alter von 3 bis <12 Jahren.....	50
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	79
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM LDV/SOF bei Kindern im Alter von 3 bis <12 Jahren	80
Abbildung 5: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet, mit 12-wöchiger Behandlung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	104
Abbildung 6: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenfluss‘ für die Studie G337-1116 (Kohorten 2 und 3)	244
Abbildung 7: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenfluss‘ für die Studie Kamal et al. ...	248

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AUC _{tau}	Area Under the Plasma/Serum Concentration versus Time Curve Over the Dosing Interval
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CHC	Chronische Hepatitis C
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAA	Direkt antiviral wirkende Substanz (Direct-acting Antiviral Agent)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EASL	European Association for the Study of the Liver
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EOT	Ende der Behandlung (End of Treatment)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FU	Follow up
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GCSF	Granulozyten-Kolonie-Stimulierender Faktor (Granulocyte Colony Stimulating Factor)
GT	Genotyp
HAV	Hepatitis A-Virus
HBV	Hepatitis B-Virus
HC	Hepatitis C

Abkürzung	Bedeutung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
I.E.	Internationale Einheit
IEC	Independent Ethics Committee
IFN	Interferon
IL28B	Interleukin 28 B
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
komp.	Kompensiert
kPa	Kilopascal
LDV	Ledipasvir
LLOQ	Untere Quantifizierungsgrenze (Lower Limit of Quantitation)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten
n	Anzahl der Patienten mit (mindestens einem) Ereignis
NS	Nichtstruktur-Protein
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PEG-IFN	Peginterferon alfa
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Term

Abkürzung	Bedeutung
RBV	Ribavirin
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SGB	Sozialgesetzbuch
SD	Standardabweichung
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SOF	Sofosbuvir
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
TE	Therapieerfahren
TN	Therapienaiv
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren¹ zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) vom Genotyp (GT) 1, 4, 5 oder 6 bei Patienten ohne, mit kompensierter oder mit dekomensierter Zirrhose sowie bei Patienten nach Lebertransplantation und für die Behandlung der CHC vom GT 3 bei Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

LDV/SOF besteht aus dem Nichtstruktur-Protein (NS)5B-Polymerase-Inhibitor SOF und dem NS5A-Inhibitor LDV und wird bei Kindern gewichtsabhängig dosiert: Einmal täglich oral 33,75 mg/150 mg LDV/SOF (<17 kg); einmal täglich oral 45 mg/200 mg LDV/SOF (17 bis <35 kg); oder einmal täglich oral 90 mg/400 mg SOF (≥35 kg).

Im Rahmen des Beratungsgesprächs am 9. August 2019 (Beratungsanforderung 2019-B-123) wurde die zVT vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wie folgt festgelegt: Beobachtendes Abwarten

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von LDV/SOF wird die bestmögliche Evidenz herangezogen: Zunächst wird nach verfügbaren randomisierten kontrollierten Studien (RCT) gesucht, da diese die höchste Evidenzstufe und somit die höchste Ergebnissicherheit aufweisen. Werden bei der Recherche nach RCT keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert, werden auch Studien mit geringerem Evidenzgrad herangezogen.

Die Nutzenbewertung erfolgt, sofern verfügbar, anhand der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität (z. B. dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende [SVR12]), unerwünschte Ereignisse (UE) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL).

Datenquellen

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens werden folgende Studien herangezogen:

In der nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden klinische Phase-II-Studie GS-US-337-1116, im Folgenden als G337-1116 bezeichnet, werden Pharmakokinetik (PK), Wirksamkeit und

¹ In der aktuellen Fachinformation wird das Anwendungsgebiet wie folgt beschrieben: Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren. Allerdings wurde LDV/SOF bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren nach den in 2014, respektive 2017 erfolgten Zulassungen im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummern 2014-12-01-D-143 und 2017-08-15-D-304), so dass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder im Alter zwischen 3 und <12 Jahren umfasst.

Sicherheit von LDV/SOF bei Kindern von 3 bis <12 Jahren mit einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) vom GT 1, 3, 4, 5 und 6 untersucht.

In der randomisierten, offenen Studie von Kamal et al. werden Sicherheit und Wirksamkeit von LDV/SOF bei Kindern von 3 bis <7 Jahren mit einer chronischen Infektion mit HCV vom GT 4 evaluiert. Bei dieser Studie wird in beiden Armen das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) verabreicht und zwischen der Behandlungsdauer (LDV/SOF für 8 Wochen versus LDV/SOF für 12 Wochen) randomisiert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Einschlusskriterien für die einzuschließenden Studien werden für die untersuchte Population wie folgt definiert:

- Population: Kinder (3 bis <12 Jahre)¹ vom HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 ohne, mit kompensierter oder mit dekompensierter Zirrhose sowie nach Lebertransplantation und Kinder vom HCV-GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung
- Intervention: LDV/SOF±RBV gemäß Fachinformation
- Vergleichstherapie: Beobachtendes Abwarten
- Endpunkte: Mortalität, Morbidität (z. B. SVR12), UE, HRQoL
- Studientyp: RCT und nicht-randomisierte, interventionelle, prospektive Studien
- Studiendauer: ≥20 Wochen (mindestens 8 Wochen Behandlung sowie 12 Wochen Nachbeobachtung)
- Publikationstyp: Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht

Ausschlusskriterium ist jeweils das Nichterfüllen von mindestens einem der definierten Einschlusskriterien.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die eingeschlossenen Studien werden mittels CONSORT-Kriterien beschrieben und das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wird gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F bewertet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Endpunkt: SVR12

Der Anteil der Patienten der Studie G337-1116, die 12 Wochen nach Therapieende die SVR zeigten, lag bei 98% (124/126). Folgende zwei therapienaive Patienten erreichten die SVR12 nicht:

- Relapse: Bei einer Patientin (8 Jahre) war zum regulären Ende der Behandlung (Woche 12) keine HCV-Ribonukleinsäure (RNA) nachweisbar. Nach Ende der Behandlung stieg die HCV-RNA-Viruslast im Blut wieder an und lag zu den Follow-up-Wochen 4, 12 und 24 wieder über der Nachweisgrenze.
- Abbruch aufgrund von UE: Bei einer Patientin (3 Jahre) wurde an Tag 5 die Einnahme der Studienmedikation aufgrund eines UE abgebrochen (Preferred Term [PT] anormaler Geschmack der Medikation). Der HCV-RNA-Wert lag bei allen Messungen (einschließlich der Follow-up-Wochen 4, 12 und 24) über der Nachweisgrenze.

Es zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den verschiedenen untersuchten Subgruppen.

In der Studie von Kamal et al. erreichten alle Patienten die SVR12; 11/11 nach 12-wöchiger Behandlung mit LDV/SOF und 11/11 Patienten nach nicht-zulassungskonformer 8-wöchiger Behandlung mit LDV/SOF.

Endpunkt: UE

In der Studie G337-1116 hatte eine Patientin (11 Jahre) verschiedene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (PT Zahnabszess, abdominale Schmerzen, Gastroenteritis und allergisches Ödem). Bei einer weiteren Patientin (3 Jahre) wurde die Behandlung aufgrund eines UE abgebrochen (PT anormaler Geschmack der Medikation). Es traten keine UE Grad ≥ 3 und keine Todesfälle auf.

Die häufigsten UE (PT, die bei mindestens 10% der Gesamtpopulation auftraten) waren Erbrechen, abdominale Schmerzen, Fieber, Fatigue, Kopfschmerzen und Husten. Alle weiteren UE traten bei weniger als 10% der Patienten auf.

Bei den UE von Interesse zeigten sich UE aus der Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 30% der Patienten, psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten bei 7% der Patienten auf. Es gab einen Patienten mit Anämie (PT) und bei 9% der Patienten wurde ein Exanthem (PT) festgestellt.

In der Studie von Kamal et al. traten unter der 12-wöchigen Behandlung mit LDV/SOF keine SUE², keine Abbrüche aufgrund von UE und keine Todesfälle auf. Die berichteten UE waren Diarrhö, Übelkeit und Husten (jeweils bei einem Patienten). Unter der nicht-zulassungskonformen 8-wöchigen Behandlung mit LDV/SOF wurden lediglich bei einem Patienten abdominale Schmerzen und bei einem Patienten Fieber berichtet.

² Zur Definition der SUE in der Studie von Kamal et al. siehe Tabelle 4-13.

Endpunkt: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

In der Studie G337-1116 zeigten sich geringfügige Schwankungen der Physischen Gesundheit, der Psychosozialen Gesundheit und des Gesamtscores. Insgesamt blieb die Beurteilung der Gesundheit aus Sicht der Patienten unter der Therapie mit LDV/SOF konstant.

In der Publikation von Kamal et al. werden keine Daten zur HRQoL berichtet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen***Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise***

Zu dem zbAM LDV/SOF werden die Studie G337-1116 und die Studie von Kamal et al. vorgelegt. Die Studie G337-1116 wurde, wie bei Studien mit Jugendlichen und Kindern meist üblich, nicht-vergleichend durchgeführt. Bei der Studie Kamal et al. handelt es sich um eine randomisierte, offene Studie, wobei jedoch in beiden Armen das zbAM verabreicht wird; randomisiert wird zwischen der Behandlungsdauer (LDV/SOF für 8 Wochen versus LDV/SOF für 12 Wochen).

Somit waren direkt vergleichende Studien mit der zVT nicht verfügbar, ebenso konnten wegen fehlender Brückenkomparatoren keine adjustierten direkten Vergleiche nach Bucher et al. durchgeführt werden. Entsprechend werden im Rahmen dieses Dossiers die Endpunkte SVR12, UE und HRQoL nicht-vergleichend dargestellt.

Ungeachtet der für diese Altersgruppe nicht verfügbaren direkt oder indirekt vergleichenden Evidenz aus RCT kann ein Zusatznutzen für die hier bewertungsrelevante Population der Kinder von 3 bis <12 Jahren gegenüber der zVT aufgrund der hier vorliegenden besonderen Fallkonstellation gezeigt werden:

Für Patienten im Alter zwischen 3 und <12 Jahren mit HCV-Infektion hat der G-BA die zVT Beobachtendes Abwarten festgelegt. Ohne eine antivirale Therapie ist eine Viruselimination jedoch nicht zu erwarten, zumal eine spontane Viruselimination nach dem 4. Lebensjahr nach vertikaler Ansteckung (der wesentliche Infektionsweg bei Kindern und Jugendlichen) äußerst unwahrscheinlich ist. Demgegenüber ist das zu bewertende direkt antiviral wirkendes (DAA)-Regime LDV/SOF nachweislich antiviral wirksam und führt in im Grunde allen Fällen zur Heilung. Da somit ein sehr gut verträgliches zbAM mit einer nahezu 100%igen Heilungsrate mit einer nicht antiviral wirksamen zVT verglichen wird, kann in diesem speziellen Fall ein Zusatznutzen auf Basis nicht-vergleichender Evidenz abgeleitet werden.

Dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA, der in vergleichbarer Konstellation ebenfalls einen Zusatznutzen abgeleitet hat: In dem ebenfalls auf der nicht-vergleichenden Studie G337-1116 basierenden Verfahren zu LDV/SOF bei jugendlichen Patienten von 12 bis <18 Jahren hat der G-BA einen Zusatznutzen von LDV/SOF im Vergleich zu der ebenfalls nicht antiviral wirksamen zVT Best Supportive Care (BSC) festgestellt: „In Anbetracht der gewonnenen Erkenntnisse der bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation chronische Hepatitis C ist nicht davon auszugehen, dass mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-

Supportive-Care ähnlich hohe Ansprechraten erreicht werden. Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit ein Zusatznutzen in der adoleszenten Population gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, [...]“.

Auf Basis der Studie G337-1116 und der Studie von Kamal et al. kann aufgrund der oben beschriebenen Ausnahmesituation im vorliegenden Verfahren somit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

LDV/SOF wurde am 17. November 2014 von der Europäischen Kommission für die Behandlung der CHC (GT 1, 3 und 4) bei Erwachsenen zugelassen. Im entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren hat der G-BA LDV/SOF im Vergleich zu Peginterferon alfa (PEG)-IFN+RBV mit Beschluss vom 21. Mai 2015 für Patienten mit HCV-GT 1 (ohne oder mit kompensierter Zirrhose) einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Patienten mit HCV-GT 4 (ohne oder mit kompensierter Zirrhose) einen geringen Zusatznutzen; für Patienten mit dekompensierter Zirrhose mit HCV-GT 1 wurde ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, für Patienten mit HCV-GT 3 wurde der Zusatznutzen als nicht belegt angesehen. In Folge des Bewertungsergebnisses wurde LDV/SOF vom G-BA konsequenterweise als zVT für die HCV-GT 1 und 4 benannt. Am 18. Dezember 2015 wurde die Zulassung von LDV/SOF auf Patienten mit HCV-GT 5 und 6 erweitert³, und nachfolgend wurde LDV/SOF ohne Vorlage weiterer Daten auch für diese beiden Populationen vom G-BA als zVT festgelegt. Seit der Erweiterung der Zulassung am 19. Juli 2017 steht LDV/SOF auch für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-Infektion vom GT 1, 3⁴, 4, 5 oder 6 zur Verfügung, und im Nutzenbewertungsverfahren hat der G-BA LDV/SOF im Vergleich zu PEG-IFN+RBV, respektive BSC mit Beschluss vom 15. Februar 2018 für therapienaive, respektive therapieerfahrene Patienten mit HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 (ohne oder mit kompensierter Zirrhose) jeweils einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen zugesprochen.

Die nachfolgende Ableitung des Zusatznutzens von LDV/SOF bei der hier bewertungsrelevanten Population der Kinder von 3 bis <12 Jahre erfolgt auf Basis der Ergebnisse der SVR12 und der UE der nicht-vergleichenden, offenen, multizentrischen Studie G337-1116 und der randomisierten, offenen Studie von Kamal et al. Unterstützend werden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität angeführt.

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass die therapeutischen Möglichkeiten für Kinder (<12 Jahre) bis anhin noch immer mehr als limitiert, respektive im Grunde nicht vorhanden sind: Für die Population der therapienaiven Kinder ist in Deutschland nur die nebenwirkungsträchtige,

³ Nach Rücksprache mit dem G-BA bestand für die Zulassungserweiterung aufgrund der Art der Änderung (größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe b der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission) keine Dossierpflicht.

⁴ Kinder mit HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung. Therapie-naive Kinder mit einer HCV-GT 3-Infektion ohne Zirrhose sind von der Zulassung nicht umfasst.

unzureichend wirksame und für Erwachsene und Jugendliche mittlerweile obsolete Therapie aus PEG-IFN+RBV zugelassen, die zudem nur mit Vorsicht⁵ einzusetzen ist; für therapieerfahrene Kinder liegt bis anhin überhaupt keine zugelassene antivirale Therapieoption vor. Dabei liegt die Therapiedauer bei Kindern und Jugendlichen in Abhängigkeit vom HCV-GT bei 24 Wochen (HCV-GT 2 und HCV-GT 3) beziehungsweise 48/52 Wochen bei einer Infektion mit anderen Genotypen. Die zugelassene Therapieoption aus PEG-IFN+RBV stellt auch keinen Standard für die Population der HCV-infizierten Kinder dar: Die European Association for the Study of the Liver (EASL) sowie die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfehlen, vor allem aufgrund der Gefahr von Wachstumsverzögerungen unter einer PEG-IFN+RBV-Therapie bei Kindern <12 Jahren, die Therapie – außer beispielsweise beim Vorliegen einer Leberzirrhose oder eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) – so lange hinaus zu zögern, bis eine DAA angewendet werden kann. Zwar steht mit SOF in Kombination mit RBV seit Juni 2020 ein weiteres Interferon (IFN)-freies DAA-Regime für Kinder ab einem Alter von 3 Jahren zur Verfügung, allerdings ist SOF in Kombination mit RBV nur für die HCV-GT 2 und 3 zugelassen. Für therapieerfahrene pädiatrische Patienten mit einer HCV-GT 1-, 4-, 5- und 6-Infektion liegt somit bis anhin keine zugelassene antivirale Therapieoption vor.

Mit der Zulassung des DAA-Regimes LDV/SOF für Kinder ab 3 Jahren können erstmals pädiatrische Patienten mit einer HCV-GT 1-, 4-, 5- und 6-Infektion unabhängig vom Behandlungsstatus mit einem direkt antiviral wirksamen, IFN- und RBV-freien Regime therapiert werden; für therapieerfahrene Kinder mit einer HCV-GT 1-, 4-, 5- und 6-Infektion stellt LDV/SOF die erste antiviral wirksame und zugelassene Behandlungsoption überhaupt dar. Für therapie-naive Kinder mit HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung stellt LDV/SOF eine RBV-freie Therapieoption dar.

Morbidität (SVR12)

Grundsätzlich besteht bei Kindern und Jugendlichen die Möglichkeit einer Spontanelimination des Virus. Die Spontaneliminationsrate hängt vom Infektionsweg, aber auch vom Alter des Kindes ab: Bei parenteral infizierten Kindern bis zur Adoleszenz liegt sie bei bis zu 45%, während die Spontanelimination bei vertikal infizierten Kindern HCV-GT-abhängig (HCV-GT 3>HCV-GT 1) scheint und weitaus seltener ist (2,4-25%). Ein Grund hierfür könnte sein, dass die Infektion zu einem Zeitpunkt erfolgt, zu dem das Immunsystem noch nicht ausreichend ausgebildet ist. Nach dem 4. Lebensjahr ist eine Spontanelimination nach einer vertikalen Infektion äußerst unwahrscheinlich. Entsprechend ist unter der vom G-BA festgelegten zVT Beobachtendes Abwarten keine Elimination des Virus zu erwarten.

⁵ Bei der Entscheidung, die Behandlung im Kindesalter zu beginnen, ist es wichtig zu beachten, dass die Kombinationstherapie zu Wachstumsverzögerungen mit ungewisser Reversibilität führen kann. Die Entscheidung für oder gegen eine Behandlung sollte von Fall zu Fall getroffen werden.

Unter LDV/SOF für 12 bzw. 24 Wochen liegt die Ansprechrate (SVR12) bei Kindern bei 98,4%⁶ (124/126, Studie GS337-1116, HCV-GT 1, 3 und 4) bzw. 100% (11/11, Studie von Kamal et al., HCV-GT 4), was bedeutet, dass mit LDV/SOF nunmehr nahezu alle HCV-infizierten Patienten geheilt werden können – dies zudem mit einer kurzen Behandlungsdauer von zumeist nur 12 Wochen. Die sehr gute Wirksamkeit wird bestätigt mit dem Erreichen einer SVR12-Rate von 100% (11/11) in dem nicht-zulassungskonformen Arm mit einer 8-wöchigen Therapie in der Studie von Kamal et al.

Daher liegt für die hier bewertungsrelevante pädiatrische Population der Kinder von 3 bis <12 Jahren eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht-erreichte, große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, und es ergibt sich für den Endpunkt **SVR12** ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von LDV/SOF bei Kindern.

UE

LDV/SOF ist sehr gut verträglich – das bei Erwachsenen und Jugendlichen nachgewiesene gute Verträglichkeitsprofil bestätigt sich bei den Kindern vollumfänglich:

In der Studie G337-1116 traten nur ein SUE⁷ und ein Therapieabbruch aufgrund von UE⁸ auf; es traten keine UE vom Grad ≥ 3 oder Todesfälle auf. Die häufigsten UE (PT, die bei mindestens 10% der Gesamtpopulation auftraten) waren Erbrechen (16,3%), abdominale Schmerzen (13,0%), Fieber (17,9%), Fatigue (12,2%), Kopfschmerzen (15,4%) und Husten (14,6%).

In der Studie von Kamal et al. traten unter der 12-wöchigen Behandlung mit LDV/SOF keine SUE², keine Abbrüche aufgrund von UE und keine Todesfälle auf. Die berichteten UE waren Diarrhö, Übelkeit und Husten (jeweils bei einem Patienten). Die gute Verträglichkeit zeigte sich im Übrigen auch in dem nicht-zulassungskonformen Arm mit einer 8-wöchigen Therapie.

Die CHC ist eine durch HCV verursachte progressive entzündliche Erkrankung der Leber, die zu der Degeneration und Nekrose von Hepatozyten, dem fibrotischen Umbau (Vernarbung) des Lebergewebes und damit zu einer zunehmenden Einschränkung der Organfunktion bis hin zur hepatischen Dekompensation führt. Bei einer unbehandelten HCV-Infektion können auch schon bei Kindern klinische Symptome wie Abgeschlagenheit, rasche Ermüdbarkeit, Inappetenz, Völlegefühl und gelegentlich Oberbauchbeschwerden bestehen. Es wurden auch extrahepatische Manifestationen wie Glomerulonephritis, Kryoglobulinämie und Arthritis

⁶ Folgende zwei Patienten erreichten die SVR12 nicht:

- Relapse: Bei einer Patientin (8 Jahre) war zum regulären Ende der Behandlung (Woche 12) keine HCV-RNA nachweisbar. Nach Ende der Behandlung stieg die HCV-RNA-Viruslast im Blut wieder an und lag zu den Follow-up-Wochen 4, 12 und 24 wieder über der Nachweisgrenze.
- Abbruch aufgrund von UE: Bei einer Patientin (3 Jahre) wurde an Tag 5 die Einnahme der Studienmedikation aufgrund eines UE abgebrochen (PT anormaler Geschmack der Medikation). Der HCV-RNA-Wert lag bei allen Messungen (einschließlich der Follow-up-Wochen 4, 12 und 24) über der Nachweisgrenze.

⁷ Eine Patientin (11 Jahre) hatte verschiedene SUE (PT Zahnabszess, abdominale Schmerzen, Gastroenteritis und allergisches Ödem).

⁸ Bei einer Patientin (3 Jahre) wurde die Behandlung aufgrund eines UE abgebrochen (PT anormaler Geschmack der Medikation).

beschrieben. Bis zu 20% der Patienten entwickeln infolge ihrer HCV-Infektion eine Leberzirrhose, und bis zu 5% der Patienten entwickeln ein HCC. Bei HCV-infizierten Kindern und Jugendlichen liegt die Fibrose- respektive Zirrhoserate noch vor dem 18. Lebensjahr bei 4-6%, andere Quellen geben maximal 10% bis zum Erreichen des Erwachsenenalters. Unter der zVT Beobachtendes Abwarten muss entsprechend auch bei Kindern mit dem Auftreten von UE gerechnet werden, die durch eine nicht-behandelte HCV-Infektion ausgelöst werden.

Daher liegt bei der pädiatrischen Populationen eine gegenüber der zVT bisher nicht-erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierlevanten Nutzens vor, und es ergibt sich für den Endpunkt UE ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen Zusatznutzen** von LDV/SOF bei Kindern.

HRQoL

In der Studie G337-1116 zeigten sich geringfügige Schwankungen der Physischen Gesundheit, der Psychosozialen Gesundheit und des Gesamtscores. Insgesamt blieb die Beurteilung der Gesundheit aus Sicht der Patienten unter der Therapie mit LDV/SOF konstant.

In der Publikation von Kamal et al. werden keine Daten zur HRQoL berichtet.

Aufgrund der geringen Veränderungen bei unklarer klinischer Relevanz wird hier kein Zusatznutzen abgeleitet.

Fazit

Mit LDV/SOF steht für Kinder in der hier bewertungsrelevanten Altersgruppe von 3 bis <12 Jahren mit HCV-GT 1, 4, 5 und 6 unabhängig vom Behandlungsstatus erstmals eine IFN-freie (für therapieerfahrene die erste überhaupt), sehr gut verträgliche sowie wirksame, und für therapienaive Kinder mit HCV-GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung zusätzlich eine RBV-freie Therapieoption, zur Verfügung. Somit ist für LDV/SOF in der Gesamtschau aus SVR12 und UE ein **erheblicher Zusatznutzen** (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt) im Vergleich zu Beobachtendes Abwarten abzuleiten.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Fragestellung, die im vorliegenden Dossier untersucht wird, ergibt sich aus der Erweiterung der Zulassung von LDV/SOF auf Kinder ab 3 Jahren. LDV/SOF wird bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren zur Behandlung der CHC angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen GT des HCV siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation [1].

Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation ist LDV/SOF zugelassen für die Behandlung der CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6 ohne oder mit kompensierter oder mit dekomensierter Zirrhose sowie bei Patienten nach Lebertransplantation und für die Behandlung der CHC vom GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung.

Die erstmalige Zulassung von LDV/SOF für die Behandlung der CHC durch die Europäische Kommission erfolgte am 17. November 2014 (GT 1, 3 und 4); die Zulassung wurde am 18. Dezember 2015 auf Patienten mit HCV-Infektion vom GT 5 und 6 und am 19. Juli 2017 auf Jugendliche mit HCV-Infektion zwischen 12 und <18 Jahren erweitert.

Zum Zeitpunkt der im vorliegenden Dossier untersuchten Zulassungserweiterung ist LDV/SOF zugelassen bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren mit einer HCV-GT 1-, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne Zirrhose, mit kompensierter oder mit dekomensierter Zirrhose (unabhängig vom Transplantationsstatus) und kann bei Patienten nach Lebertransplantation (ohne oder mit kompensierter Zirrhose) eingesetzt werden sowie bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder vorherigem Therapieversagen, einschließlich Patienten mit Humanes Immundefizienzvirus (HIV)-Koinfektion [1].

Patientenpopulation

Die zu betrachtende Population umfasst folgende Patienten im Alter von 3 bis <12 Jahren¹:

- Kinder mit CHC vom GT 1, 4, 5, oder 6 ohne Zirrhose, mit kompensierter Zirrhose, nach Lebertransplantation ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose sowie mit dekomensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus
- Kinder mit CHC vom GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen nach einer vorherigen Behandlung

Der Übersichtlichkeit halber sowie in Anbetracht der Tatsache, dass Behandlungsunterschiede zwischen Patienten mit und ohne HIV-Infektion nicht zu erwarten sind, wird im Folgenden auf eine Differenzierung nach HIV-Koinfektion verzichtet. Gemäß Fachinformation werden die Patienten mit HIV-Koinfektion in die mit LDV/SOF zu behandelnde Patientengruppe mit eingeschlossen [1] und es erfolgt im vorliegenden Dossier keine Betrachtung als separate Population. Dieses Vorgehen entspricht sowohl der Herangehensweise der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) als auch dem aktuellen Leitlinien- und Therapiestandard, nach denen jeder HIV-koinfizierte Patient unabhängig vom Grad der Leberfibrose eine Therapie der HCV-Infektion erhalten sollte; dabei gelten aufgrund vergleichbarer Ansprechraten dieselben Therapieempfehlungen wie bei Patienten ohne HIV [2-5]. Auch der G-BA bestätigte bereits, dass kein relevanter Unterschied bei der Behandlung bezüglich der SVR zwischen Patienten mit und ohne HIV-Infektion anzunehmen ist [6] und schloss in früheren Verfahren HCV/HIV-koinfizierte Patienten mit in die Bewertung ein [6-8]. Des Weiteren wird im Folgenden auf den Verweis der gemäß Fachinformation weiteren zu beachtenden Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 verzichtet.

Intervention

Im Rahmen dieses Dossiers soll der Nutzen und Zusatznutzen von LDV/SOF, bestehend aus dem NS5B-Polymerase-Inhibitor SOF und dem NS5A-Inhibitor LDV, bei Kindern in der hier relevanten Altersgruppe von 3 bis 12 Jahren bewertet werden. Laut Fachinformation wird LDV/SOF in Kombination mit RBV bei Patienten mit HCV-GT 1-, 4-, 5- oder 6-Infektion mit kompensierter, dekomensierter Zirrhose und/oder nach Lebertransplantation sowie bei Patienten mit HCV-GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung verabreicht. Eine LDV/SOF-Granulatformulierung ist für Kinder erhältlich, die Schwierigkeiten haben, Filmtabletten zu schlucken.

Kinder mit einem Körpergewicht <17 kg erhalten einmal täglich oral LDV/SOF mit einer Dosis von 33,75 mg/150 mg, verabreicht als ein Beutel mit 33,75 mg/150 mg Granulat.

Kinder mit einem Körpergewicht von 17 bis <35 kg erhalten einmal täglich oral LDV/SOF mit einer Dosis von 45 mg/200 mg, verabreicht als eine 45 mg/200 mg Tablette oder als ein Beutel mit 45 mg/200 mg Granulat.

Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg erhalten einmal täglich oral LDV/SOF mit einer Dosis von 90 mg/400 mg, verabreicht als eine 90 mg/400 mg Tablette oder als zwei 45 mg/200 mg Tabletten oder als zwei Beutel mit 45 mg/200 mg Granulat.

LDV/SOF kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die Dosierung von RBV erfolgt gewichtsabhängig wie folgt [1]:

- Kinder <47 kg: 15 mg/kg täglich
- Kinder von 47 bis 49 kg: 600 mg täglich
- Kinder von 50 bis 65 kg: 800 mg täglich
- Kinder von 66 bis 74 kg: 1.000 mg täglich
- Kinder ab 75 kg: 1.200 mg täglich

Dabei wird empfohlen, RBV in zwei Teildosen aufgeteilt und mit einer Mahlzeit zu geben.

zVT

Im Rahmen des Beratungsgesprächs am 9. August 2019 (Beratungsanforderung 2019-B-123) wurde die folgende zVT für Kinder mit einer HCV-GT 1-, 3⁴-, 4-, 5- oder 6-Infektion vom G-BA festgelegt [9]: Beobachtendes Abwarten.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte werden untersucht:

- Mortalität
- Morbidität (z. B. SVR12)
- UE
- HRQoL

Studientypen

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von LDV/SOF wird die bestmögliche Evidenz herangezogen: Zunächst wird nach verfügbaren RCT gesucht, da diese die höchste Evidenzstufe und somit die höchste Ergebnissicherheit aufweisen. Sollten bei der Recherche

nach RCT keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden, wird auch nach Studien mit geringerem Evidenzgrad gesucht.

Entsprechend ergibt sich die folgende Fragestellung:

Welche Wahrscheinlichkeit und welches Ausmaß eines Nutzens und Zusatznutzens besteht für LDV/SOF bei Kindern in der hier bewertungsrelevanten Altersgruppe von 3 bis 12 Jahren mit einer CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6 ohne, mit kompensierter oder mit dekomensierter Zirrhose sowie nach Lebertransplantation sowie bei Kindern in der hier bewertungsrelevanten Altersgruppe von 3 bis 12 Jahren mit einer CHC vom GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung?

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Gemäß den im vorherigen Abschnitt 4.2.1 definierten Komponenten der Fragestellung zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von LDV/SOF wird zunächst nach RCT gesucht, die die folgenden Kriterien erfüllen (siehe Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von LDV/SOF zur zVT bei Kindern im Alter von 3 bis <12 Jahren (RCT)

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Kinder von 3 bis <12 Jahren ^a vom HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 ohne, mit kompensierter oder mit dekomensierter Zirrhose sowie nach Lebertransplantation und Kinder von 3 bis <12 Jahren vom HCV-GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung.	1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne HCV-Infektion • Akute HCV-Infektion • HCV-GT 2-Infektion • Erwachsene (≥18 Jahre) • Jugendliche (≥12 Jahre) 	1

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Intervention	<p>Kinder <17 kg: LDV/SOF 33,75/150 mg täglich</p> <p>Kinder von 17 bis <35 kg: LDV/SOF 45/200 mg täglich</p> <p>Kinder ≥35 kg: LDV/SOF 90/400 mg täglich</p> <p>HCV-GT 1, 4, 5 oder 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne Zirrhose: LDV/SOF für 8 oder 12 Wochen^b • Patienten mit kompensierter Zirrhose: LDV/SOF+RBV für 12 Wochen oder LDV/SOF (ohne RBV) für 24 Wochen^c • Patienten nach Lebertransplantation ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose: LDV/SOF+RBV für 12 Wochen^c <p>HCV-GT 3: Therapieerfahren und/oder mit Zirrhose: LDV/SOF+RBV für 24 Wochen</p> <p>Dosierung von RBV gemäß Fachinformation [1, 10]</p>	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten	3	Andere Vergleichstherapien	3
Endpunkte	<p>Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (z. B. SVR12) • UE • HRQoL 	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Andere Studientypen	5
Studiendauer	≥20 Wochen (mindestens 8 Wochen Behandlung sowie 12 Wochen Nachbeobachtung)	6	Kürzere Studiendauer	6

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	<ul style="list-style-type: none"> • Review-Artikel, Meta-Analysen • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts, Poster, Comments, Letter to the Editor) • Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind • Jeglicher Publikationstyp, in dem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden 	7
<p>a: In der aktuellen Fachinformation wird das Anwendungsgebiet wie folgt beschrieben: Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren [1]. Allerdings wurde LDV/SOF bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren nach den in 2014, respektive 2017 erfolgten Zulassungen im Rahmen des AMNOG-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummern 2014-12-01-D-143 und 2017-08-15-D-304), so dass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder im Alter zwischen 3 und <12 Jahren umfasst.</p> <p>b: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapie-naiven Kindern ohne Zirrhose mit einer HCV-GT 1-Infektion in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>c: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF (ohne RBV) für 12 Wochen bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>d: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF (ohne RBV) für 24 Wochen bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die RBV nicht in Frage kommt oder bei denen eine RBV-Unverträglichkeit besteht [1].</p> <p>AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; CONSORT: Consolidated Standards Of Reporting Trials; HCV: Hepatitis C-Virus; GT: Genotyp; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; LDV: Ledipasvir; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>				

Sollten bei der Recherche nach RCT keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden können, wird nach Studien mit geringerem Evidenzgrad gesucht, die die folgenden Kriterien erfüllen (siehe Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss für Studien zu LDV/SOF bei Kindern im Alter von 3 bis <12 Jahren (nicht-randomisierte Studien)

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Kinder von 3 bis <12 Jahren ^a vom HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 ohne, mit kompensierter oder mit dekomensierter Zirrhose sowie nach Lebertransplantation und Kinder von 3 bis <12 Jahren vom HCV-GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung.	1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne HCV-Infektion • Akute HCV-Infektion • HCV-GT 2-Infektion • Erwachsene (≥18 Jahre) • Jugendliche (≥12 Jahre) 	1

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Intervention	<p>Kinder <17 kg: LDV/SOF: 33,75/150 mg täglich</p> <p>Kinder von 17 bis <35 kg: LDV/SOF 45/200 mg täglich</p> <p>Kinder ≥35 kg: LDV/SOF 90/400 mg täglich</p> <p>HCV-GT 1, 4, 5 oder 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne Zirrhose: LDV/SOF für 8 oder 12 Wochen^b • Patienten mit kompensierter Zirrhose: LDV/SOF+RBV für 12 Wochen oder LDV/SOF (ohne RBV) für 24 Wochen^c • Patienten nach Lebertransplantation ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose: LDV/SOF+RBV für 12 Wochen^d <p>HCV-GT 3: Therapieerfahren und/oder mit Zirrhose: LDV/SOF+RBV für 24 Wochen</p> <p>Dosierung von RBV gemäß Fachinformation [1, 10]</p>	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	-	3	-	3
Endpunkte	<p>Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (z. B. SVR12) • UE • HRQoL 	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	Nicht-randomisierte, interventionelle, prospektive Studien	5	<p>Andere Studientypen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive Studien • Beobachtungsstudien • Nicht-interventionelle Studien • Fall-Kontroll-Studien • Kohortenstudien • Einzelfallberichte 	5
Studiendauer	≥20 Wochen (mindestens 8 Wochen Behandlung sowie 12 Wochen Nachbeobachtung)	6	Kürzere Studiendauer	6

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	<ul style="list-style-type: none"> • Review-Artikel, Meta-Analysen • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts, Poster, Comments, Letter to the Editor) • Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind • Jeglicher Publikationstyp, in dem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden 	7

a: In der aktuellen Fachinformation wird das Anwendungsgebiet wie folgt beschrieben: Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren [1]. Allerdings wurde LDV/SOF bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren nach den in 2014, respektive 2017 erfolgten Zulassungen im Rahmen des AMNOG-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummern 2014-12-01-D-143 und 2017-08-15-D-304), so dass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder im Alter zwischen 3 und <12 Jahren umfasst.

b: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapie-naiven Kindern ohne Zirrhose mit einer HCV-GT 1-Infektion in Betracht gezogen werden [1].

c: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF (ohne RBV) für 12 Wochen bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [1].

d: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF (ohne RBV) für 24 Wochen bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die RBV nicht in Frage kommt oder bei denen eine RBV-Unverträglichkeit besteht [1].

AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; CONSORT: Consolidated Standards Of Reporting Trials; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis

Begründung der Wahl der Einschlusskriterien für Studien

Population

Die Patientenpopulation ergibt sich aus dem Wortlaut der Erweiterung der Zulassung für LDV/SOF auf Kinder von 3 bis <12 Jahren¹ vom HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 ohne, mit kompensierter oder mit dekomensierter Zirrhose sowie nach Lebertransplantation und Kinder von 3 bis <12 Jahren vom HCV-GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung [1].

Intervention

Es werden Studien berücksichtigt, die als Intervention die Anwendung von LDV/SOF bei Kindern von 3 bis <12 Jahren untersuchen. Entsprechend der Zulassung gehen Studien, die die Wirkstoffe LDV und SOF als Monotherapie sowie in Kombination mit anderen Wirkstoffen als RBV untersuchen, nicht in die Bewertung ein; bei den eingeschlossenen Studien entsprechen die Dosierung, die Anwendungsdauer und die Kombination mit RBV der Fachinformation von LDV/SOF [1].

Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie ergibt sich gemäß Festlegung des G-BA vom 9. August 2019 (Beratungsanforderung 2019-B-123) [9] wie folgt:

- Beobachtendes Abwarten

Der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie wird gefolgt.

Endpunkte

Die Endpunkte ergeben sich aus den in der Indikation der HCV-Infektion etablierten und validierten, patientenrelevanten Endpunkten. Es werden Studien eingeschlossen, in denen Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden Endpunkte berichtet werden:

- Mortalität
- Morbidität (z. B. SVR12)
- UE
- HRQoL

Studientyp

RCT sind, sofern der jeweiligen Fragestellung entsprechend und methodisch adäquat durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Es wird somit nach RCT gesucht. Sollten bei der Recherche nach RCT keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden können, wird auch nach Studien mit geringerem Evidenzgrad gesucht.

Studiendauer

Die Mindeststudiendauer ergibt sich zum einen aus der Behandlungsdauer gemäß Fachinformation sowie aus den Leitlinien, die eine Bewertung des primären Endpunkts SVR12 als adäquat einstufen. Damit ergibt sich eine Mindeststudiendauer von 20 Wochen (mindestens 8 Wochen Behandlung sowie 12 Wochen Nachbeobachtung).

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede

einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Bei allen Recherchen werden nur Studien am Menschen berücksichtigt. Studien an gesunden Teilnehmern werden nicht berücksichtigt. Mithilfe von aktuell validierten Filtern wird im Rahmen der Suche nach RCT eine Einschränkung auf RCT vorgenommen. Bei einer eventuellen Suche nach nicht-randomisierten Studien entfällt dieser Schritt und es werden weitere Cochrane-Datenbanken verwendet (siehe Anhang 4-A). Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM LDV/SOF, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach nicht-randomisierten Studien mit dem zbAM LDV/SOF sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellt.

Die Details zur Suchstrategie und das Datum der Suche sind in Anhang 4-A beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer

Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Studienregistersuche wird in den Portalen [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), European Union Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: apps.who.int/trialsearch) durchgeführt. Für die Suche nach RCT wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zbAM LDV/SOF im Vergleich mit der zVT gesucht. Für die Suche nach nicht-randomisierten Studien wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zbAM LDV/SOF gesucht.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT mit dem zbAM LDV/SOF, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach nicht-randomisierten Studien mit dem zbAM LDV/SOF sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

Die Details zur Suchstrategie und das Datum der Suche sind in Anhang 4-B beschrieben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D aufgelistet.

Zusätzlich wird in dem Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <http://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche) identifiziert wurden, gesucht. Für diese Suchen erfolgt keine Dokumentation der Suchstrategie.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen⁹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgt nach Einträgen zu Studien mit dem zbAM LDV/SOF, die bereits anderweitig identifiziert wurden (Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche). Für diese Suche erfolgt keine Dokumentation der Suchstrategie.

⁹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Die Ergebnisse der Suche nach RCT auf der Internetseite des G-BA werden im Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt. Die Ergebnisse der Suche nach nicht-randomisierten Studien sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Das Screening der Ergebnisse aus der in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen bibliografischen Literaturrecherche und der in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Studienregistersuche wird von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Dabei werden die Studien anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Im Falle von Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung der Relevanz, findet eine Diskussion zur Klärung des Ein- oder Ausschlusses statt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt zunächst auf Studienebene und anschließend getrennt für jeden Endpunkt.

Hinsichtlich RCT werden auf Studienebene entsprechend der Dossiervorlage (insbesondere Anhang 4-F) die relevanten Informationen

- zur Erzeugung der Randomisierungssequenz
- zur Verdeckung der Gruppenzuteilung
- zur Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen,
- zur ergebnisgesteuerten Berichterstattung und
- zu sonstigen Aspekten

extrahiert und bewertet.

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden die folgenden Aspekte entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage (insbesondere Anhang 4-F) geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber,
- Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips,
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung und
- sonstige Aspekte.

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wird für die Studien des pharmazeutischen Unternehmers jeweils der klinische Studienbericht (CSR) herangezogen, ansonsten die verfügbaren Publikationen sowie, falls vorhanden, zusätzliche Informationen aus den Studienregistern.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von LDV/SOF wurde auch eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Studie identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.4). Auch wenn die direkte Bewertung einer etwaigen Verzerrung im Vergleich zur zVT nicht möglich ist, kann es trotzdem sinnvoll sein, Verzerrungsaspekte und Verzerrungspotenzial für nicht-vergleichende Studien zu beschreiben: Da generell bei Studien an Kindern und Jugendlichen mit HCV-Infektion ähnliche Methodik hinsichtlich des Studiendesigns und der Endpunkte verwendet wird, kann unter bestimmten Umständen auch ein Vergleich der Interventionen über die Studien hinweg vorgenommen werden.

Für die nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Studie wird folgende Methodik angewendet:

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt zunächst auf Studienebene und anschließend getrennt für jeden Endpunkt. Gemäß der Dossiervorlage wird keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene vorgenommen.

Auf Studienebene werden entsprechend der Dossiervorlage (insbesondere Anhang 4-F) die relevanten Informationen

- zur Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen,
- zur ergebnisgesteuerten Berichterstattung und
- zu sonstigen Aspekten

extrahiert und bewertet. Die Bewertung bezüglich

- der Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien),
- der Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien),
- der zeitlichen Parallelität der Gruppen (bei nicht-randomisierten vergleichenden Studien) sowie
- der Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht-randomisierten vergleichenden Studien)

ist nicht zutreffend bei nicht-vergleichenden Studien.

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden die folgenden Aspekte entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage (insbesondere Anhang 4-F) geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber,
- Umsetzung des ITT-Prinzips,
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung und
- sonstige Aspekte.

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wird für die Studien des pharmazeutischen Unternehmers jeweils der CSR herangezogen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹⁰. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-¹¹ bzw. STROBE-Statements¹² folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im vorliegenden Dossier werden die in die Bewertung einfließenden Studien anhand von Design-Charakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, Interventionen, primäres Zielkriterium und relevante sekundäre Zielkriterien) nach CONSORT beschrieben. Die Beschreibung der Design-Charakteristika deckt die im CONSORT-Statement angegebenen Items 2b bis 14 ab. Darüber

¹⁰ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

¹¹ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

¹² Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

hinaus wird in Anhang 4-E der Patientenfluss in den Einzelstudien mithilfe der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Dies gilt auch für in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellte nicht-randomisierte Studien (nicht-vergleichende interventionelle Studien). Die Verwendung des Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-Statements ist für die Beschreibung nicht-randomisierter Studien nicht geeignet, da es zur Darstellung von epidemiologischen Beobachtungsstudien, insbesondere Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien, entwickelt wurde [11]. Das Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statement basiert auf dem CONSORT-Statement und enthält zusätzlich Kriterien, die speziell relevant sind, um Verhaltensinterventionen im Rahmen von nicht-randomisierten Studien zu beschreiben [12]. Somit wird davon ausgegangen, dass nicht-randomisierte Studien adäquat mittels des CONSORT-Statements beschrieben werden können, Kriterien bezüglich der Randomisierung werden als nicht zutreffend gekennzeichnet.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

In der relevanten Studie werden Patienten mit den folgenden Patientencharakteristika beschrieben:

- Alter (Median, Minimum, Maximum)

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Abstammung (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, indianisch oder alaskisch, hawaiianisch oder Pazifikinsulaner, andere, nicht angegeben)
- Ethnie (hispanisch oder latino, nicht-hispanisch oder -latino, nicht angegeben)
- Region (US, non-US)
- Gewicht (kg) zu Baseline (Median, Minimum, Maximum)
- Größe (cm) zu Baseline (Median, Minimum, Maximum)
- Body Mass Index (BMI) zu Baseline (kg/m^2) (Median, Minimum, Maximum)
- HCV-GT (GT 1 [kein bestätigter Subgenotyp, GT 1a, GT 1b], GT 3, GT 4)
- Zirrhose (kompensiert) (ja, nein, unbekannt)
- Interleukin 28 B (IL28B)-GT (CC, Non-CC [CT, TT])
- HCV-RNA zu Baseline (Median, Minimum, Maximum sowie <800.000 , ≥ 800.000 internationale Einheiten [I.E.]/mL)
- Alanin-Aminotransferase (ALT) zu Baseline (Median, Minimum, Maximum sowie $\leq 1,5 \times$ Oberer Normwert [ULN], $> 1,5 \times$ ULN)
- Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nach der Schwartz-Formel ($\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$) (Median, Minimum, Maximum)
- Vorhergehende HCV-Therapie (therapienaiv [IFN-geeignet, IFN-ungeeignet], therapieerfahren)
- Ansprechen auf die vorhergehende Therapie (Nonresponder, Relapser/Breakthrough, IFN-Unverträglichkeit)
- Transmissionsweg (kontaminierte Nadel oder intravenöser [i.v.] Drogengebrauch, Bluttransfusion, Kontakt mit HCV-Infizierten [außer vertikale Übertragung], vertikale Übertragung [infizierte Mutter], unbekannt)
- Knochenalter (Jahre) (Median, Minimum, Maximum)
- Tanner-Stadien (Schambehaarung, weibliche Brust, männliche Genitalien, jeweils Stadium 1 bis 6)

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt:

- Mortalität
- SVR12
- UE

- HRQoL

Die Darstellung der Mortalität erfolgt im Rahmen der UE.

Hinsichtlich der dichotomen Endpunkte werden absolute und relative Anteile berichtet. Stetige Endpunkte werden durch das arithmetische Mittel und Standardabweichungen beschrieben. Ein Vergleich von Behandlungsoptionen wird nicht vorgenommen.

Im Folgenden wird begründet, warum die betrachteten Endpunkte als patientenrelevant anzusehen sind:

Entsprechend § 3, Absatz 1 des 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [13]. Insofern sind die Endpunkte zur Wirksamkeit und zu den UE per definitionem patientenrelevant.

SVR12

Der Ansatz von DAA-basierten Therapien ist kurativ und zielt auf die vollständige Eliminierung des die CHC auslösenden HCV [3]. Als patientenrelevanter Endpunkt in Bezug auf die Heilung der Infektion durch HCV wird die SVR (SVR12) dargestellt, deren Erreichen für den Patienten mit einem Rückgang der CHC-assoziierten Mortalität und Morbidität verbunden ist: Zahlreiche Studien zeigen, dass eine Virusfreiheit zu einer deutlichen Verminderung der entzündlichen Aktivität und Fibrose-Regression führt, was wiederum auch das Risiko für die Zirrhose-assoziierten Komplikationen (darunter portale Hypertension, Aszites, HCC) reduziert. Wenngleich ein erhöhtes Risiko für Patienten mit Zirrhose im Vergleich zu nie an CHC erkrankten Menschen verbleibt, nimmt das Risiko der Ausbildung eines HCC nach Erreichen der SVR deutlich ab; auch konnte gezeigt werden, dass durch die Eliminierung des HCV das Risiko einer Dekompensation der Leber signifikant verringert wird [14-16]. Des Weiteren geht die SVR mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher und mindert zudem das Risiko für die Entwicklung von Insulinresistenz und Diabetes [14, 16].

Die Bestimmung der SVR ist etablierte Praxis und die SVR wurde bei Patienten mit Hepatitis C (HC) vom G-BA in früheren Verfahren bereits als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [8, 17-25].

Zwar liegen für das zbAM LDV/SOF Daten sowohl zur SVR12 als auch zur SVR24 bei pädiatrischen Patienten vor [26], allerdings werden in diesem Dossier ausschließlich SVR12- (Virusfreiheit zu Woche 12 nach Ende der Therapie) und nicht mehr die SVR24-Ergebnisse (Virusfreiheit zu Woche 24 nach Ende der Therapie) berücksichtigt. Aufgrund der hohen Konkordanz der SVR12 und der SVR24 unter DAA-Therapien entspricht dies der Entwicklung der nationalen wie auch internationalen Leitlinien [3, 27, 28] und ist mittlerweile gängige Praxis: So wurden in neueren Studien zu anderen Wirkstoffen ebenfalls nur die Ergebnisse zu SVR12 publiziert [29]. Auch von Seiten des G-BA wurde die SVR12 bereits mehrfach

anerkannt [21-25], daher werden in diesem Dossier jeweils Ergebnisse zu SVR12 vorgelegt. Ergänzend sei hinzugefügt, dass sich in den hier vorgelegten Daten eine hundertprozentige Konkordanz zwischen beiden Zeitpunkten zeigt.

UE

Dem Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil kommt generell bei jeder einzunehmenden Therapie eine besondere Bedeutung zu: Neben Wirksamkeitsparametern werden daher auch UE als Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Relevante Ereignisse waren Todesfälle, SUE sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE. Sowohl der G-BA als auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen erkennen UE als patientenrelevanten Endpunkt an [13, 30]. Die Erhebung der UE erfolgte standardisiert und nach den Regeln der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Good Clinical Practice (GCP). Die Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-basierte Erfassung der Ereignisse als SOC, High Level Term bzw. PT stellt ein objektives und standardisiertes Vorgehen zur Erhebung von Ereignissen einer bestimmten Gruppe dar und wird hier somit als primär relevant erachtet.

Unter UE von Interesse wurden aus Gründen der Konsistenz und Vergleichbarkeit die UE dargestellt, die auch bereits in den Dossiers für erwachsene sowie jugendliche Patienten zu SOF und LDV/SOF als UE von Interesse definiert und dargestellt wurden [31-34].

Multiple Ereignisse pro Patient in den jeweiligen Kategorien der UE wurden nur einmal gezählt, um Doppelungen zu vermeiden.

HRQoL

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein vom G-BA und IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [13, 30]. In der relevanten Studie wurde die Lebensqualität anhand des PedsQL erhoben.

Die chronische HCV-Infektion führt in der Mehrzahl aller Fälle zu einer langsam progredienten chronischen Hepatitis und ist sowohl mit einer erhöhten Morbidität und Letalität als auch mit einer signifikanten Minderung der Lebensqualität assoziiert. Viele Patienten leiden unter Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Einschränkung der Leistungsfähigkeit, subklinischen kognitiven Störungen sowie psychomotorischer Verlangsamung, ebenso wurden depressive Symptome (nicht Therapie-assoziiert) dokumentiert [3, 35].

Der PedsQL-Fragebogen ist ein etabliertes und weit verbreitetes PRO-Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowohl bei gesunden Kindern und Jugendlichen sowie in pädiatrischen und adoleszenten Patientengruppen mit verschiedenen akuten und chronischen Erkrankungen [36, 37]. Der PedsQL V4.0 ist ein Fragebogen für Eltern und Kinder verschiedener Altersstufen, der in unterschiedlichen Versionen für Eltern von Kleinkindern (2 bis 4 Jahre), jungen Kindern (5 bis 7 Jahre), Kindern (8 bis 12 Jahre) oder Jugendlichen (13 bis 18 Jahre) verfügbar ist. In der hier relevanten Studie wurde die Short Form (SF15) des Fragebogens verwendet, in der aus insgesamt 15 untersuchten Items Scores zu vier Domänen

gebildet werden (physische, emotionale, soziale und schulische Funktionsfähigkeit). Dabei werden die emotionalen, sozialen und schulischen Funktionen zur Psychosozialen Gesundheit zusammengefasst, während die Physische Gesundheit aus der Domäne physische Funktionen besteht; des Weiteren ist ein Gesamtscore berechenbar. Der PedsQL-Fragebogen besteht aus zwei Versionen, mit denen er durch die Kinder oder Jugendlichen selbst (für die Altersgruppen 5 bis 7 Jahre, 8 bis 12 Jahre und 13 bis 18 Jahre verfügbar) oder durch einen Elternteil, resp. Vormund beantwortet werden kann (Parent Proxy-Report; zusätzlich für die Altersgruppe 2 bis 4 Jahre verfügbar), um auch die Wahrnehmung der HRQoL ihres Kindes durch die Eltern/den Vormund zu bewerten. Die in den beiden Versionen enthaltenen Fragen sind sinngemäß identisch und unterscheiden sich nur durch ihre Formulierung in der ersten oder in der dritten Person [36].

Die Bewertung einzelner Fragen erfolgt auf einer 5-Punkte-Skala von 0 (nie ein Problem) bis 4 (fast immer ein Problem). Diese Bewertung wird umgekehrt und durch lineare Transformation in eine Skala von 0-100 umgewandelt (0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0), so dass ein höherer Score somit einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität entspricht [36, 37]. Der jeweilige Score wird über die Anzahl an beantworteten Fragen gemittelt; falls jedoch mehr als 50% der Fragen nicht beantwortet wurden, wird der jeweilige Score nicht berechnet.

Um die Benutzerfreundlichkeit für die Selbsteinschätzung des Kleinkindes (Alter 5-7 Jahre) weiter zu erhöhen, wurde die Antwortskala hier neu formuliert und auf eine 3-Punkte-Skala vereinfacht (0=überhaupt kein Problem; 2=manchmal ein Problem; 4=großes Problem), wobei jede Antwortmöglichkeit auf einer Skala mit glücklichen bis traurigen Gesichtern bildlich dargestellt ist. Aufgrund der entwicklungsbedingten Einschränkungen für einen Selbstbericht bei Kindern <5 Jahren existiert für die Altersgruppe der Kleinkinder (2-4 Jahre) nur ein Parent Proxy-Report, der lediglich 3 Elemente für die schulische Funktionsfähigkeit enthält [36].

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung¹³ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹⁴ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{15, 13} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Entfällt, da keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

¹³ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

¹⁴ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

¹⁵ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Entfällt, da keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.3).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Eine Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren mit dem Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken, ist im Rahmen der Darstellung von nicht-vergleichenden Studien nicht möglich. Da die Vorlage von a priori geplanten Subgruppenanalysen in der Dossievorlage explizit gefordert wird, werden diese a priori geplanten Subgruppenanalysen aus der Studie mit dem zbAM LDV/SOF in Abschnitt 4.3.2.3.3.4 dieser Nutzenbewertung dargestellt. Dieses Vorgehen ist im Einklang mit den Subgruppenanalysen der Dossiers zu SOF, LDV/SOF und SOF/Velpatasvir für erwachsene beziehungsweise jugendliche Patienten [31-34, 38]. Alle fünf Dossiers wurden vom G-BA als formal vollständig angesehen.

Detailliertere Erläuterungen hinsichtlich der Subgruppenanalysen bezüglich Subgruppenmerkmale und Trennpunkte sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.4 zu finden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁶. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁷ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

¹⁶ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹⁷ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁸ und Rücker (2012)¹⁹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist²⁰.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{21, 22, 23}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

¹⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

²⁰ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

²¹ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

²² Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

²³ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Entfällt, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt werden.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichenden Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-3 haben den Stand vom 6. Mai 2020. Es konnte keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von LDV/SOF in der Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren relevant ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie

viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

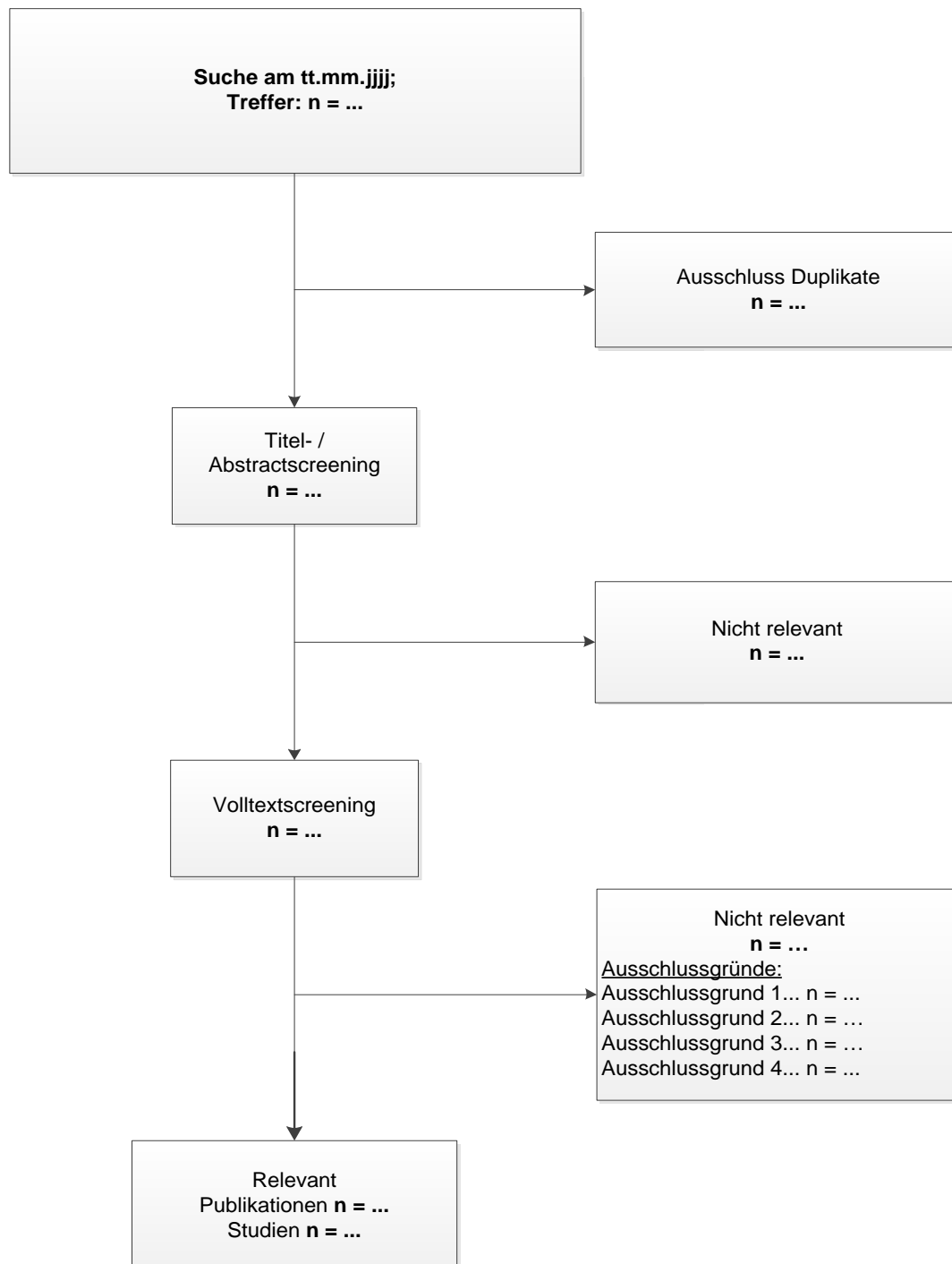


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM LDV/SOF wurde am 6. Mai 2020 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 673 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

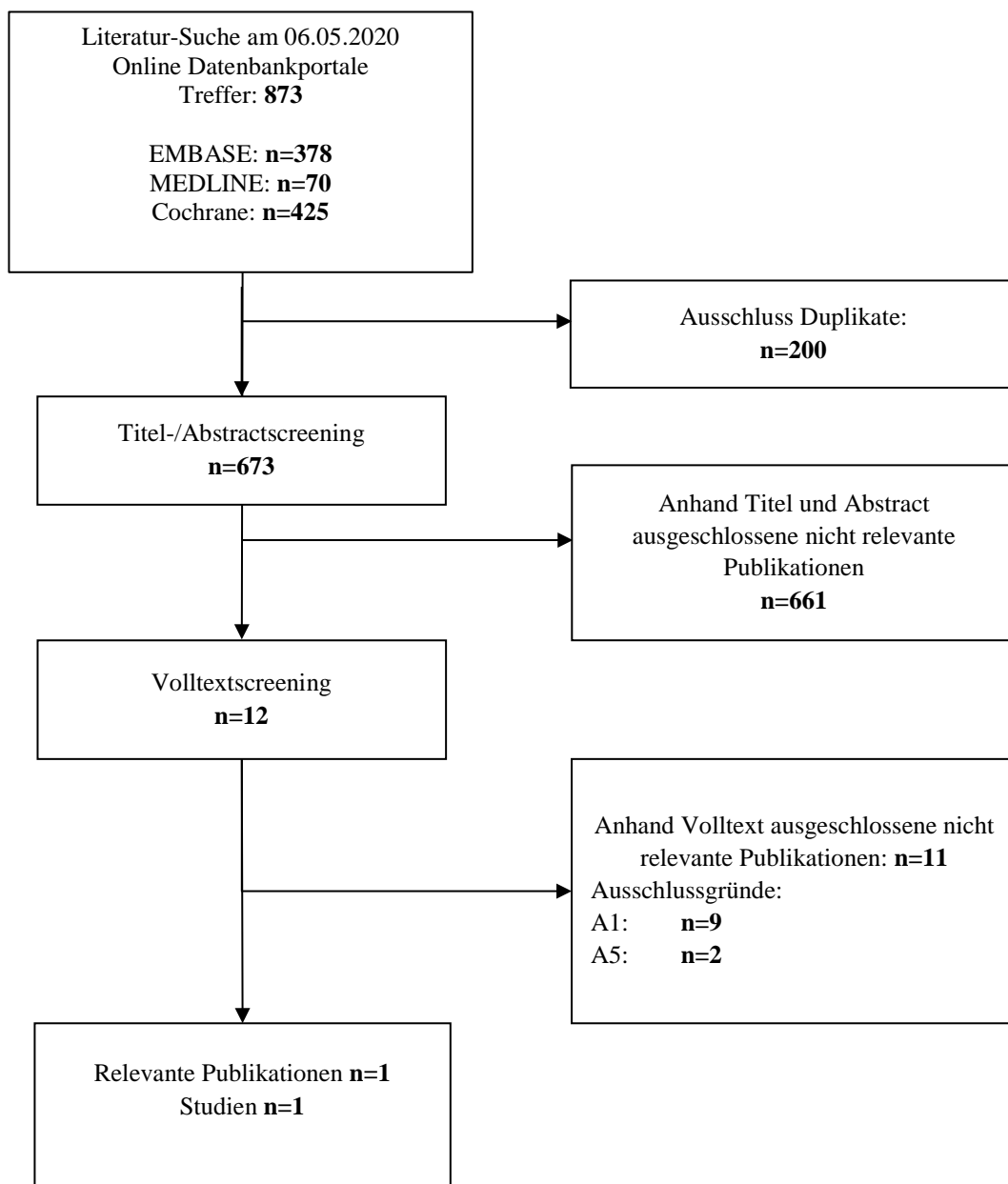


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM LDV/SOF bei Kindern im Alter von 3 bis <12 Jahren

Es konnte eine Publikation einer RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von LDV/SOF in der Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren relevant ist: Kamal et al. 2020 [39].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zbAM

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-5 haben den Stand vom 6. Mai 2020. In der Studienregistersuche konnte keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von LDV/SOF in der Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren relevant ist.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zbAM

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Kamal et al.	Nicht zutreffend	Nein	Ja	Nein
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde auf Studien beschränkt, die bereits in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregisterrsuche als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert wurden. Es konnten keine relevanten Quellen (Daten zu Studienmethodik oder -ergebnissen) zur Studie von Kamal et al. 2020 identifiziert werden, die für die Bewertung von LDV/SOF in der Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren relevant sind.

Die Angaben in der Tabelle 4-6 haben den Stand vom 6. Mai 2020.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zbAM

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zbAM (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert						
Kamal et al.	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [39]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zbAM

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Kamal et al.	RCT, offen, parallel	Kinder (3 bis <7 Jahre) mit chronischer HCV- Infektion vom GT 4	LDV/SOF für 8 Wochen (N=11) LDV/SOF für 12 Wochen (N=11)	Behandlungsphase: 8 bzw. 12 Wochen Nachbeobachtung: 12 Wochen	4 Zentren in Ägypten, Zeitraum nicht bekannt	Primärer Endpunkt: Nicht nachweisbare HCV-RNA am Ende der Behandlung (Woche 8 bzw. Woche 12) Sekundärer Endpunkt: SVR12
GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; LDV: Ledipasvir; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Kamal et al.	8 Wochen: 1× tägl. oral LDV/SOF (45 mg/200 mg) ^a	12 Wochen: 1× tägl. oral LDV/SOF (45 mg/200 mg) ^a	Patienten erhielten die angegebene Dosierung, wenn sie weniger als 35 kg wogen.
<p>a: Die Kinder in der Studie von Kamal et al. wiesen ein Gewicht von 14,5 kg bis 23,4 kg auf. Patienten <17 kg erhalten laut Fachinformation LDV/SOF mit einer Dosis von 33,75 mg/150 mg täglich, in der Studie von Kamal et al. erhielten diese jedoch eine Dosis von 45 mg/200 mg. Bei den Patienten, die nicht die fachinformationskonforme Dosis erhalten haben, lag die SVR12-Rate bei 100%, zu den UE bei diesen Patienten liegen keine Informationen vor.</p> <p>LDV: Ledipasvir; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM

Kamal et al.	LDV/SOF 8 oder 12 Wochen (N=22)	LDV/SOF 8 Wochen (N=11)	LDV/SOF 12 Wochen (N=11)
Alter (Jahre) (MW [SD])	4,8 (0,9)	4,9 (1,0)	5,0 (0,9)
Geschlecht			
Männlich	19 (86,4%)	10 (90,9%)	9 (81,8%)
Weiblich	3 (13,6%)	1 (9,1%)	2 (18,2%)
Baseline Gewicht (kg)			
Min; Max	14,5; 23,4	n. b.	n. b.
HCV-GT			
GT 4	22 (100%)	11 (100%)	11 (100%)
Zirrhose (kompensiert und dekomensiert)			
Nein	22 (100%)	11 (100%)	11 (100%)
Ja	0	0	0
Unbekannt	0	0	0

Kamal et al.	LDV/SOF 8 oder 12 Wochen (N=22)	LDV/SOF 8 Wochen (N=11)	LDV/SOF 12 Wochen (N=11)
Vorhergehende HCV- Therapie			
Therapienaiv	22 (100%)	11 (100%)	11 (100%)
Therapieerfahren	0	0	0
Baseline HCV-RNA log ₁₀ (I.E./L) (MW [SD])	5,74 (0,19)	5,70 (0,26)	5,84 (1,34)
Baseline Hämoglobin (g/dL) (MW [SD])	12,6 (1,4)	12,5 (1,6)	12,7 (1,2)
Baseline Leukozytenzahl gesamt (mm ³ /L) (MW [SD])	7,9 (2,6)	7,3 (2,1)	8,7 (3,0)
Baseline Thrombozytenzahl (mm ³ /L) (MW [SD])	319 (72)	306 (76)	318 (58)
INR (MW [SD])	1,02 (0,7)	1,0 (0,1)	1,0 (0,3)
Baseline AST (U/L) (MW [SD])	40 (18)	46 (22)	33 (12)
Baseline ALT (U/L) (MW [SD])	34 (24)	47 (29)	22 (9)
Baseline Bilirubin (mg/dL) (Mw [SD])	0,86 (0,28)	0,95 (0,23)	0,78 (0,32)
Baseline Albumin (g/dL) (MW [SD])	3,87 (0,34)	3,78 (0,37)	3,95 (0,31)
Baseline Kreatinin (mg/dL) (MW [SD])	0,7 (0,2)	0,8 (0,2)	0,5 (0,2)
Baseline Transiente Elastographie absolut (kPa) (MW [SD])	2,89 (0,18)	2,73 (0,21)	3,05 (0,78)

Quelle: [39]

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; I.E.: Internationale Einheit; INR: International Normalized Ratio; kPa: Kilopascal; LDV: Ledipasvir; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; U: Unit

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Die Studie von Kamal et al. ist eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische Studie mit dem Ziel, die Sicherheit und Wirksamkeit von LDV/SOF bei Kindern von 3 bis <7 Jahren mit HCV-Infektion vom GT 4 zu untersuchen. Sie wurde in vier Zentren in Ägypten durchgeführt.

Die Patienten wurden randomisiert und erhielten LDV/SOF entsprechend für 8 oder für 12 Wochen. Die Dosierung betrug 40 mg LDV und 200 mg SOF in einer generischen Formulierung für Patienten <35 kg. Die Nachbeobachtungsdauer betrug 12 Wochen.

Gemäß Fachinformation werden Patienten mit HCV-GT 4 für 12 Wochen behandelt, die Option einer 8-wöchigen Behandlung kann lediglich für Patienten mit HCV-GT 1 in Betracht gezogen werden. Um die Studie von Kamal et al. vollumfänglich und transparent darzustellen, werden zur ergänzenden Information zusätzlich die Ergebnisse des nicht-zulassungskonformen 8-Wochen-Arms berichtet.

Patientencharakteristika

Es wurden 22 Patienten mit LDV/SOF behandelt, 11 Patienten für 8 Wochen und 11 Patienten für 12 Wochen. Von ursprünglich 26 Patienten wurden vier Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Es geht jedoch aus der Publikation nicht hervor, ob diese Patienten vor oder nach Randomisierung ausgeschlossen wurden bzw. ob sie die Studienmedikation erhielten.

Alle Patienten wiesen gemäß Einschlusskriterien eine HCV-Infektion vom GT 4 auf und waren therapienaiv ohne Zirrhose, die meisten hatten sich durch eine vertikale Übertragung infiziert. Die mittlere HCV-RNA (\log_{10}) zu Baseline lag bei 5,70 I.E./L (8-Wochen-Arm) bzw. 5,84 I.E./L (12-Wochen-Arm), der mittlere ALT-Wert zu Baseline bei 47 U/L (8-Wochen-Arm) bzw. 22 U/L (12-Wochen-Arm).

Es wurden überwiegend männliche Patienten eingeschlossen (90,9% im 8-Wochen-Arm bzw. 81,8% im 12-Wochen-Arm), das Gewicht der Patienten lag zwischen 14,5 kg und 23,4 kg.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag ist aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der HCV-infizierten deutschen Population gegeben. Im Hinblick auf die Geschlechtsverteilung gibt es nach den Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) keine über die Jahre hinweg konstanten geschlechtsspezifischen Unterschiede. Im Jahr 2017 war die Inzidenz bei weiblichen Kindern im Alter von 3 bis <12 Jahren mit 0,19 zwar doppelt so hoch wie bei den männlichen Kindern mit 0,09, 2018 lag sie aber bei den männlichen Kindern fast fünfmal höher als bei den weiblichen [40]. In der Studie von Kamal et al. waren die Anteile der männlichen Kinder höher als die der weiblichen

(81,8% gegen 18,2% im 12-Wochen-Arm), liegen aber im Bereich der beim RKI über die letzten Jahre hinweg gemeldeten Verteilung über die Geschlechter.

Gemäß der für Deutschland relevanten Leitlinie ist der wesentliche Übertragungsweg bei Kindern die vertikale Transmission, bei Jugendlichen können auch der i.v. Drogengebrauch und Sexualkontakte eine Rolle spielen [3]. Der Hauptübertragungsweg in der Studie von Kamal et al. war die vertikale Infektion und steht somit in Einklang mit dem in Deutschland relevanten Übertragungsweg für die Population der Kinder.

Zusammenfassend ist daher von einer Übertragbarkeit der Studiendaten von Kamal et al. auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zbAM

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Kamal et al.	Unklar	Unklar	Nein	Nein	Unklar	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie Kamal et al. handelt es sich um eine randomisierte, offene Studie, wobei jedoch in beiden Armen das zbAM verabreicht wird; randomisiert wird zwischen der Behandlungsdauer (LDV/SOF für 8 Wochen versus LDV/SOF für 12 Wochen). In der Publikation werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. Auch enthält sie zu wenige Informationen, um eine Einschätzung zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung treffen zu können, daher wird das Verzerrungspotenzial hoch eingestuft. Des Weiteren gibt es keine Anhaltspunkte für sonstige verzerrende Aspekte.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM

Studie	Mortalität	Morbidität SVR12	UE	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Kamal et al.	Ja ^a	Ja	Ja	Nein
a: Im Rahmen der Darstellung der UE SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis				

4.3.1.3.1 SVR12 – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Operationalisierung des Endpunkts SVR12 – RCT

Studie	Operationalisierung
Kamal et al.	Anzahl/Anteil von Patienten mit dauerhaftem virologischem Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende. Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen besteht bei Verlust der HCV-RNA.
HCV: Hepatitis C-Infektion; RNA: Ribonukleinsäure	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SVR12 in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Kamal et al.	Hoch	Nein	Unklar	Unklar	Ja	Hoch
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde in der betrachteten Studie durch eine objektive Messung bestimmt, weshalb eine Verzerrung trotz des offenen Studiendesigns nicht anzunehmen ist. Es ist unklar, ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde: Vier Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen; es geht jedoch aus der Publikation nicht hervor, ob diese Patienten vor oder nach Randomisierung ausgeschlossen wurden bzw. ob sie die Studienmedikation erhielten. Auch liegen zu wenige Informationen vor, um eine Einschätzung zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung treffen zu können. Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Da die Informationen aus der Publikation von Kamal et al. nicht ausreichen, um verlässliche Aussagen über die relevanten Kriterien treffen zu können, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SVR12 hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus RCT mit dem zbAM

Kamal et al.	LDV/SOF 8 oder 12 Wochen (N=22)	LDV/SOF 8 Wochen (N=11)	LDV/SOF 12 Wochen (N=11)
SVR12 n (%)	22 (100%)	11 (100%)	11 (100%)
Quelle: Kamal et al. LDV: Ledipasvir; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen			

In der Studie von Kamal et al. erreichten alle Patienten SVR12, sowohl unter der zulassungskonformen Behandlung von 12 Wochen als auch nach 8 Wochen Behandlung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Gemäß Abschnitt 4.3.1.2.1 ist eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der Studie von Kamal et al. mit der Population der HCV-infizierten Kinder in Deutschland gegeben. Die Erhebung der SVR12 ist gemäß Leitlinien der primäre Endpunkt in Studien bei HCV-infizierten Patienten [3, 27, 28]. Da die SVR zudem objektiv und unabhängig vom Studienort erfasst wird, ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse dieses Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 UE – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Operationalisierung von UE – RCT

Studie	Operationalisierung
Kamal et al.	<p>UE wurden in der Studie von Kamal et al. während der Behandlung zu Woche 4, 8 und 12 bis einschließlich 12 Wochen nach Ende der Behandlung erhoben.</p> <p>In der Publikation wurden folgende UE berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • Gesamtrate SUE • Gesamtrate der Abbrüche aufgrund von UE • Tod <p>Zudem wurden die UE einzeln kurz beschrieben.</p> <p>Schwerwiegende UE wurden präspezifiziert als:</p> <p>Hepatische Dekompensation, Gelbsucht, Aszites, Ödem der unteren Extremitäten, hepatische Enzephalopathie, schwere Müdigkeit oder Bewusstlosigkeit, schwere Diarrhöe oder Erbrechen, Blutungen aus einer der Körperöffnungen, Entwicklung von extrahepatischen Malignomen, Senkung des Hämoglobinspiegels unter 10 g/dL und/oder ein Bedarf an hämatopoetischen Faktoren, Senkung der Thrombozytenzahl auf unter 50×10^3 mm/L oder der Neutrophilenzahl auf unter 500 mm/L, Senkung des Albuminspiegels auf weniger als 2,8 g/dL und Anstieg des Bilirubinspiegels auf mehr als 1,5 mg/dL.</p>
SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Kamal et al.	Hoch	Nein	Unklar	Unklar	Ja	Hoch
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es durch das offene Studiendesign zu einer relevanten Verzerrung der UE gekommen ist, da es keine Angaben zu objektive Kriterien bei der Erhebung des Endpunkts gibt. Ebenfalls ist unklar, ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde: Vier Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen; es geht jedoch aus der Publikation nicht hervor, ob diese Patienten vor oder nach Randomisierung ausgeschlossen wurden bzw. ob sie die Studienmedikation erhielten. Auch ist unklar, ob diese Patienten bei der Erhebung der Sicherheitsparameter berücksichtigt wurden. Es liegen zu wenige Informationen vor, um eine Einschätzung zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung treffen zu können. Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Da die Informationen aus der Publikation von Kamal et al. nicht ausreichen, um verlässliche Aussagen über die relevanten Kriterien treffen zu können, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zbAM

Kamal et al.	LDV/SOF 8 Wochen (N=11) n (%)	LDV/SOF 12 Wochen (N=11) n (%)
Gesamtrate UE	2 (18,2%)	3 (27,3%)
Gesamtrate SUE	0	0
Gesamtrate Abbrüche aufgrund von UE	0	0
Tod	0	0
Abdominale Schmerzen	1 (9,1%)	0
Diarrhö	0	1 (9,1%)
Übelkeit	0	1 (9,1%)
Fieber	1 (9,1%)	0
Husten	0	1 (9,1%)
Quelle: [39]		
LDV: Ledipasvir; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Bei zwei Patienten mit 8-wöchiger LDV/SOF-Behandlung und bei drei Patienten mit 12-wöchiger LDV/SOF-Behandlung traten UE auf. Dabei handelte es sich um abdominale Schmerzen, Fieber, Diarrhö, Übelkeit und Husten.

Es gab keine SUE, keine Abbrüche aufgrund von UE und keine Todesfälle.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse kann nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Gemäß Abschnitt 4.3.1.2.1 ist eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der Studie von Kamal et al. mit der Population der HCV-infizierten Kinder in Deutschland gegeben. Da die UE zudem anhand definierter Kriterien und unabhängig vom Studienort erfasst werden, ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse dieses Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.3 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²⁴

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

¹⁶ unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-19: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						
Nicht zutreffend						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend						

In der Publikation von Kamal et al. werden keine Subgruppenanalysen berichtet.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						
Nicht zutreffend						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend						

In der Publikation von Kamal et al. werden keine Subgruppenanalysen berichtet.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

In der Publikation von Kamal et al. werden keine Subgruppenanalysen berichtet, Meta-Analysen sind nicht möglich.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Titel	Datenquelle
Kamal et al.	Effects of sofosbuvir/ledipasvir therapy on chronic hepatitis C virus genotype 4, infected children of 3-6 years of age	Publikation [39]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten

Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.3.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.3.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und

durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zbAM

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
G337-1116	Ja	Ja	Abgeschlossen	Behandlung (inkl. PK-Lead-in): 12 Wochen oder 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	45 mg/200 mg LDV/SOF für 12 Wochen – TN ohne oder mit komp. Zirrhose: GT 1, 4, 5, 6 – TE ohne Zirrhose: GT 1, 4, 5, 6 – TE mit komp. Zirrhose (außer im Vereinigten Königreich): GT 4, 5, 6 45 mg/200 mg LDV/SOF für 24 Wochen – TE mit komp. Zirrhose: GT 1 – Im Vereinigten Königreich: TE mit komp. Zirrhose: GT 4, 5, 6 45 mg/200 mg LDV/SOF+RBV für 24 Wochen (ausschließl. im Vereinigten Königreich): TE ohne oder mit komp. Zirrhose: GT 3
GT: Genotyp; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; PK: Pharmakokinetik; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-30 haben den Stand vom 6. Mai 2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-30 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zbAM

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

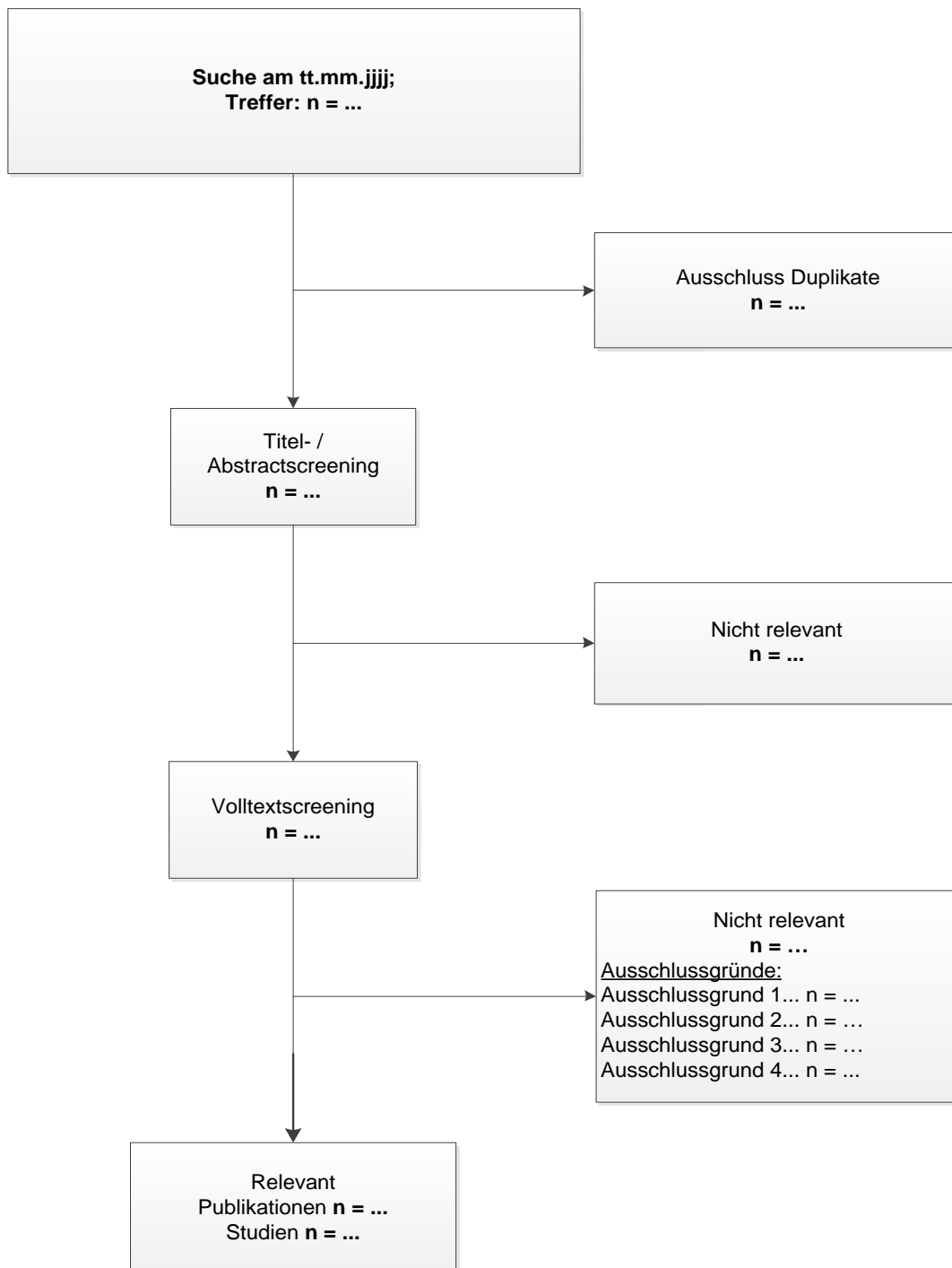


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM LDV/SOF wurde am 6. Mai 2020 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 5.252 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

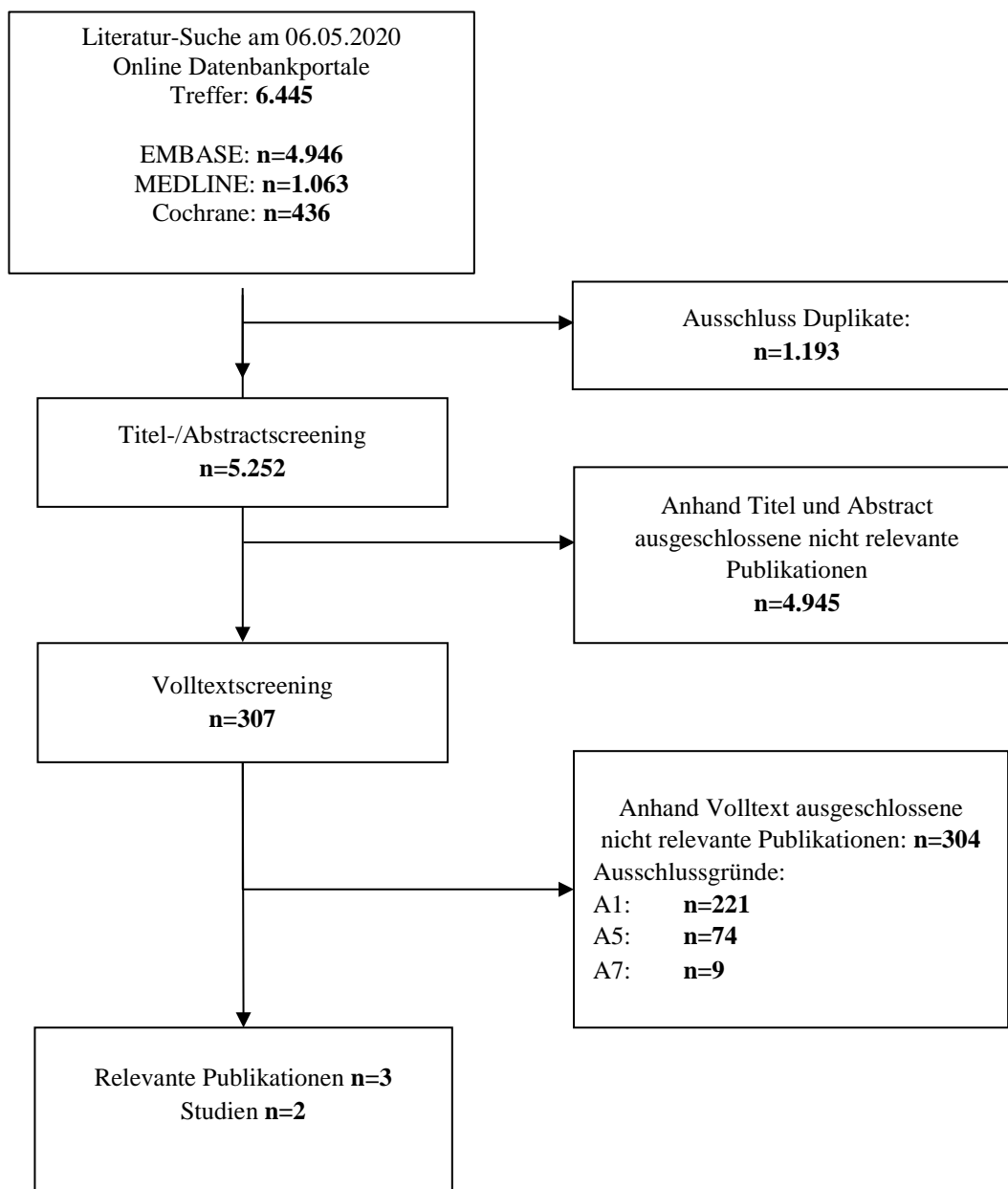


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM LDV/SOF bei Kindern im Alter von 3 bis <12 Jahren

Es konnten drei Publikationen zu zwei Studien identifiziert werden, die für die Bewertung von LDV/SOF in der Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren relevant sind: Murray et al. 2018 [41] und Schwarz et al. 2019 [42] zur Studie G337-1116 und die Publikation von Kamal et al. 2020 [39].

Die Publikation von Kamal et al. 2020 [39] wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 in die Nutzenbewertung eingeschlossen und die Ergebnisse dort präsentiert. Im vorliegenden Abschnitt 4.3.2.3 wird diese Publikation nicht weiter berücksichtigt.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-30 und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zbAM

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
G337-1116	Clinicaltrials.gov [43] EU-CTR [44] WHO-ICTRP [45-47]	Ja	Ja	Abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-32 haben den Stand vom 6. Mai 2020.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-30) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zbAM

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
G337-1116	Nicht zutreffend	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde auf Studien beschränkt, die bereits in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregisterrsuche als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert wurden. Es konnten keine relevanten Quellen (Daten zu Studienmethodik oder -ergebnissen) zur Studie G337-1116 identifiziert werden, die für die Bewertung von LDV/SOF in der Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren relevant sind.

Die Angaben in der Tabelle 4-33 haben den Stand vom 6. Mai 2020.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter

Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-34: Studienpool – Studien mit dem zbAM

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zbAM (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
G337-1116	Ja	Ja	Nein	Ja [26]	Ja [43-47]	Ja [41, 42]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
G337-1116: Kohorten 2 und 3 (Kinder von 3 bis <12 Jahren)	Nicht-randomisiert, offen, international, multizentrisch, Phase-II	Kinder (3 bis <12 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion vom GT 1, 3, 4, 5 oder 6 ^a , TN oder TE, ohne oder mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF (N=126 ^b)	<u>PK-Lead-in-Phase^c</u> Screening: bis zu 4 Wochen PK: 10 Tage <u>Behandlungsphase</u> Screening: bis zu 4 Wochen Behandlung (inkl. PK-Lead-in): 12 Wochen oder 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen <u>Long-term Follow-up</u> 5 Jahre, im Rahmen einer separaten Studie ^d (GS-US-334-1113)	Australien, Vereinigtes Königreich, Neuseeland, Vereinigte Staaten von Amerika Nov. 2014 – Jun. 2018	<u>PK-Lead-in-Phase</u> AUC _{tau} von LDV, SOF und SOF-Metabolit GS-331007 zur Bestimmung der SOF/LDV-Dosis; UE, die zum Abbruch der Studientherapie führen, weitere PK-Parameter <u>Behandlungsphase:</u> UE, die zum Abbruch der Studientherapie führen; Wachstum und Entwicklung (Körpergröße, Gewicht, Tanner Stage Assessment); Wirksamkeit: SVR12, SVR4, SVR24, Relapse, Breakthrough
<p>a: Gemäß Studienprotokoll wäre der Einschluss von Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom GT 1, 3, 4, 5 oder 6 möglich gewesen. Eingeschlossen wurden Patienten vom HCV-GT 1, 3 und 4. Der Einschluss von Patienten mit HCV-GT 3 erfolgte ausschließlich im Vereinigten Königreich.</p> <p>b: Zahl der eingeschlossenen Patienten.</p> <p>c: Die PK-Lead-in-Phase umfasste nur einen Teil der Kinder (geplant für ≥10 Kinder pro Kohorte, alle therapienaiv ohne Zirrhose). Kinder zwischen 6 und <12 Jahren mussten zwischen ≥17 kg und <45 kg wiegen.</p> <p>d: Ausschließlich Kinder, die keine andere anti-HCV-Therapie beginnen.</p> <p>AUC_{tau}: Area Under the Plasma/Serum Concentration versus Time Curve Over the Dosing Interval; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; LDV: Ledipasvir; N: Anzahl der Patienten; PK: Pharmakokinetik; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM

G337-1116		Intervention
Kohorte 2 (Kinder 6 bis <12 Jahren)^a		
HCV-GT 1	TN ohne oder mit komp. Zirrhose	<u>12 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF (45 mg/200 mg) ^b
	TE ohne Zirrhose	<u>12 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF (45 mg/200 mg) ^b
	TE mit komp. Zirrhose	<u>24 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF (45 mg/200 mg) ^b
HCV-GT 3 (ausschließlich im Vereinigten Königreich)	TE ohne oder mit komp. Zirrhose	<u>24 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF (45 mg/200 mg) ^b + 2× tägl. oral RBV, gewichtsabhängig ^c : <47 kg: 15 mg/kg/Tag 47-49 kg: 600 mg/Tag 50-65 kg: 800 mg/Tag 66-80 kg: 1.000 mg/Tag 81-105 kg: 1.200 mg/Tag >105 kg: 1.400 mg/Tag
HCV-GT 4, HCV-GT 5, HCV-GT 6	TN ohne oder mit komp. Zirrhose	<u>12 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF (45 mg/200 mg) ^b
	TE ohne Zirrhose	<u>12 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF (45 mg/200 mg) ^b
	TE mit komp. Zirrhose	Vereinigtes Königreich: <u>24 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF (45 mg/200 mg) ^b Alle anderen Länder (Australien, Neuseeland, Vereinigte Staaten von Amerika): <u>12 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF (45 mg/200 mg) ^b
Kohorte 3 (Kinder 3 bis <6 Jahren)^d		
HCV-GT 1	TN ohne oder mit komp. Zirrhose	<u>12 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF 33,75 mg/150 mg (für Kinder <17 kg) oder 45 mg/200 mg (für Kinder ≥17 kg) ^e
	TE ohne Zirrhose	<u>12 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF 33,75 mg/150 mg (für Kinder <17 kg) oder 45 mg/200 mg (für Kinder ≥17 kg) ^e
	TE mit komp. Zirrhose	<u>24 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF 33,75 mg/150 mg (für Kinder <17 kg) oder 45 mg/200 mg (für Kinder ≥17 kg) ^e

G337-1116		Intervention
HCV-GT 3 (ausschließlich im Vereinigten Königreich)	TE ohne oder mit komp. Zirrhose	<u>24 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF 33,75 mg/150 mg (für Kinder <17 kg) oder 45 mg/200 mg (für Kinder ≥17 kg) ^e + 2× tägl. oral RBV, gewichtsabhängig ^c : <47 kg: 15 mg/kg/Tag 47-49 kg: 600 mg/Tag 50-65 kg: 800 mg/Tag 66-80 kg: 1.000 mg/Tag 81-105 kg: 1.200 mg/Tag >105 kg: 1.400 mg/Tag
HCV-GT 4, HCV-GT 5, HCV-GT 6	TN ohne oder mit komp. Zirrhose	<u>12 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF 33,75 mg/150 mg (für Kinder <17 kg) oder 45 mg/200 mg (für Kinder ≥17 kg) ^e
	TE ohne Zirrhose	<u>12 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF 33,75 mg/150 mg (für Kinder <17 kg) oder 45 mg/200 mg (für Kinder ≥17 kg) ^e
	TE mit komp. Zirrhose	Vereinigtes Königreich: <u>24 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF 33,75 mg/150 mg (für Kinder <17 kg) oder 45 mg/200 mg (für Kinder ≥17 kg) ^e Alle anderen Länder (Australien, Neuseeland, Vereinigte Staaten von Amerika): <u>12 Wochen:</u> 1× tägl. oral LDV/SOF 33,75 mg/150 mg (für Kinder <17 kg) oder 45 mg/200 mg (für Kinder ≥17 kg) ^e
<p>a: Die Kinder in G337-1116 Kohorte 2 wiesen ein Gewicht von 17,5 kg bis 76,4 kg auf. Patienten >35 kg erhalten laut Fachinformation LDV/SOF mit einer Dosis von 90 mg/400 mg täglich, in Studie G337-1116 erhielten diese jedoch eine Dosis von 45 mg/200 mg. Bei den Patienten, die nicht die fachinformationskonforme Dosis erhalten haben, lag die SVR12-Rate bei 100%.</p> <p>b: Beim Screening an Tag 1 erhielten die Kinder eine Placebo-Tablette, um die Schluckfähigkeit der Kinder zu überprüfen. Konnten sie die Placebo-Tablette nicht schlucken, erhielten sie während der Studienphase LDV/SOF als Granulat.</p> <p>c: Laut Fachinformation von LDV/SOF ist RBV ab einem Körpergewicht von 75 kg mit einer Dosis von 1.200 mg/Tag zu verabreichen. In der Studie G337-1116 wog kein Patient, der RBV erhielt, ≥75 kg, somit wurden alle Patienten mit der zulassungsgemäßen RBV-Dosis behandelt [1].</p> <p>d: Die Kinder in G337-1116 Kohorte 3 wiesen ein Gewicht von 10,7 kg bis 33,6 kg auf, die Dosierung in Studie G337-1116 entsprach der empfohlenen Dosierung laut Fachinformation [1].</p> <p>e: Kinder zwischen 3 und <6 Jahren erhielten einmal täglich oral ein Granulat mit LDV/SOF mit einer Dosis von LDV 45 mg und SOF 200 mg bei einem Körpergewicht ≥17 kg beziehungsweise mit einer Dosis von LDV 33,75 mg und SOF 150 mg bei einem Körpergewicht <17 kg.</p> <p>GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen</p>		

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM

G337-1116: Kohorten 2 und 3 (Kinder von 3 bis <12 Jahren)	LDV/SOF±RBV 12 oder 24 Wochen (N=126)
Alter (Jahre)	
Median	8
Min; Max	3; 11
Geschlecht	
Männlich	64 (50,8%)
Weiblich	62 (49,2%)
Abstammung	
Weiß	100 (79,4%)
Schwarz oder afroamerikanisch	8 (6,3%)
Andere	9 (7,1%)
Asiatisch	7 (5,6%)
Hawaiianisch oder pazifikinsulanisch	2 (1,6%)
Indianisch oder alaskisch	0
Ethnie	
Hispanisch oder latino	15 (11,9%)
Nicht-hispanisch oder -latino	106 (84,1%)
Nicht angegeben	5 (4,0%)
Region	
US	99 (78,6%)
Non-US	27 (21,4%)
Baseline Gewicht (kg)	
Median	27,5
Min; Max	10,7; 76,4
Baseline Größe (cm)	
Median	126,2
Min; Max	89,2; 166,0
Baseline BMI (kg/m²)	
Median	16,8
Min; Max	13,1; 31,0

G337-1116: Kohorten 2 und 3 (Kinder von 3 bis <12 Jahren)	LDV/SOF±RBV 12 oder 24 Wochen (N=126)
HCV-(Sub-)GT	
GT 1	121 (96,0%)
GT 1 (kein bestimmter Subtyp)	1 (0,8%)
GT 1a	105 (83,8%)
GT 1b	15 (11,9%)
GT 3	2 (1,6%)
GT 4	3 (2,4%)
Zirrhose (kompensiert)	
Nein	49 (38,9%)
Ja	2 (1,6%)
Unbekannt	75 (59,5%)
IL28B-GT	
CC	33 (26,2%)
Non-CC	90 (71,4%)
CT	71 (56,3%)
TT	19 (15,1%)
Fehlend	3 (2,4%)
Baseline HCV-RNA (I.E./mL)	
Median	6,1
Min; Max	4,6; 7,3
Baseline HCV-RNA (kategorial)	
<800.000 I.E./mL	53 (42,1%)
≥800.000 I.E./mL	73 (57,9%)
Baseline ALT (U/L)	
Median	55
Min; Max	14; 255
Baseline ALT (kategorial)	
≤1,5×ULN	57 (45,2%)
>1,5×ULN	69 (54,8%)
eGFR nach der Schwartz-Formel (mL/min/1,73 m²)	
Median	154,6
Min; Max	98,9; 249,5

G337-1116: Kohorten 2 und 3 (Kinder von 3 bis <12 Jahren)	LDV/SOF±RBV 12 oder 24 Wochen (N=126)
Vorhergehende HCV-Therapie	
Therapienaiv	106 (84,1%)
IFN-geeignet	97/106 (91,5%)
Nicht-IFN-geeignet	9/106 (8,5%)
Therapieerfahren	20 (15,9%)
Ansprechen auf die vorhergehende Therapie	
Nonresponder	16 (12,7 %)
Relapser/Breakthrough	3 (2,4%)
IFN-Unverträglichkeit	1 (0,8%)
Transmissionsweg	
kontaminierte Nadel oder i.v. Drogengebrauch	0
Bluttransfusion	1 (0,8%)
Kontakt mit HCV-Infizierten (außer vertikale Übertragung)	0
Vertikale Übertragung (infizierte Mutter)	123 (97,6%)
Unbekannt	2 (1,6%)
Knochenalter (Jahre)	
Median	7,8
Min; Max	2,5; 14,0
Tanner-Stadien:	
Schambehaarung (männlich und weiblich)	
Stadium 1	112 (88,9%)
Stadium 2	8 (6,3%)
Stadium 3	3 (2,4%)
Stadium 4	1 (0,8%)
Stadium 5	1 (0,8%)
Fehlend	1 (0,8%)
Weibliche Brust	
Stadium 1	51/62 (82,3%)
Stadium 2	4/62 (6,5%)
Stadium 3	3/62 (4,8%)
Stadium 4	2/62 (3,2%)
Stadium 5	1/62 (1,6%)
Fehlend	1/62 (1,6%)

G337-1116: Kohorten 2 und 3 (Kinder von 3 bis <12 Jahren)	LDV/SOF±RBV 12 oder 24 Wochen (N=126)
Männliche Genitalien	
Stadium 1	58/64 (90,6%)
Stadium 2	6/64 (9,4%)
Stadium 3	0
Stadium 4	0
Stadium 5	0
Fehlend	0
Quelle: G337-1116 Final Study Report, Table 15.8.3.1 ALT: Alanin-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; I.E.: Internationale Einheit; IL28B: Interleukin 28 B; i.v.: Intravenös; IFN: Interferon; LDV: Ledipasvir; N: Anzahl der Patienten; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; U: Unit; ULN: Oberer Normwert	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Die Studie G337-1116 ist eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende offene, multizentrische klinische Phase-II-Studie zur Untersuchung der PK, Sicherheit und Wirksamkeit von LDV/SOF±RBV bei jugendlichen und pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren (Kohorte 1), im Alter von 6 bis <12 Jahren (Kohorte 2) und im Alter von 3 bis <6 Jahren (Kohorte 3), die eine chronische HCV-Infektion vom GT 1, 3, 4, 5 oder 6 aufweisen. Im Rahmen dieses Dossiers zur Zulassungserweiterung auf Kinder von 3 bis <12 Jahren werden entsprechend die Kohorten 2 und 3 untersucht.

Gemäß Studiendesign (Protokoll Version 6) waren je nach GT, Vorbehandlung, Zirrhosestatus und Land unterschiedliche Therapieregime vorgesehen. Der überwiegende Teil der eingeschlossenen Kinder weist den HCV-GT 1 oder 4 auf. Im Vereinigten Königreich wurden

zwei therapieerfahrene Kinder vom HCV-GT 3 ohne Zirrhose eingeschlossen, die gemäß Protokoll LDV/SOF+RBV für 24 Wochen erhielten.

Ein Teil der Patienten nahm zu Beginn der Studie an einer 10-tägigen PK-Lead-in-Phase mit abschließender umfassender PK-Untersuchung teil. Diese Patienten mussten therapienaiv sein und durften keine Zirrhose aufweisen. Kinder der Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre) mussten zwischen ≥ 17 kg und <45 kg wiegen. Während der PK-Phase erhielten die Patienten einmal täglich LDV/SOF und führten diese Therapie danach im Rahmen der Behandlungsphase ohne Unterbrechung weiter, bis sie die vorgesehene Gesamtbehandlungsdauer (PK-Lead-in-Phase+Behandlungsphase) von 12 beziehungsweise 24 Wochen erreichten.

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 106 therapienaive und 20 therapieerfahrene²⁵, mit einem IFN-haltigen Regime (\pm RBV) vorbehandelte Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren in die Kohorten 2 und 3 der Studie G337-1116 eingeschlossen. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten mindestens eine Dosis der LDV/SOF-Therapie. Fast alle Patienten (99%) wurden für die vorgesehene Dauer von 12 beziehungsweise 24 Wochen behandelt; ein Patient brach die Studientherapie aufgrund eines UE (anormaler Geschmack der Medikation) vorzeitig ab.

Die meisten Patienten (98%) hatten sich durch eine vertikale Übertragung infiziert, dabei wies der Großteil der Patienten eine HCV-Infektion vom Subgenotyp 1a auf (84%). Bei jeweils einem therapienaiven und einem therapieerfahrenem Patienten wurde eine kompensierte Zirrhose diagnostiziert. Der Anteil der Patienten mit einem HCV-RNA-Wert ≥ 800.000 I.E./mL betrug 58%. Zu Studienbeginn betrug die mediane eGFR 155 mL/min/1,73 m² und 55% der Patienten hatte einen Baseline-ALT-Wert $>1,5 \times$ ULN.

Das Geschlechterverhältnis der eingeschlossenen Patienten war ausgeglichen (weiblich: 49%, männlich: 51%), der überwiegende Teil war weiß (79%) und nicht-hispanisch oder -latino (84%). Das mediane Alter lag bei 8 Jahren (Spanne: 3-11), desgleichen das mediane Knochenalter (Spanne: 3-14) und der mediane BMI lag bei 17 kg/m² (Spanne: 13-31). Die meisten Patienten wiesen das Tanner-Stadium 1 auf (jeweils mehr als 82% bei den externen Geschlechtsmerkmalen Schambehaarung, weibliche Brust und männliche Genitalien).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag ist aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der HCV-infizierten deutschen Population gegeben. Im Hinblick auf die Geschlechtsverteilung gibt es nach den Angaben des RKI keine über die Jahre hinweg konstanten geschlechtsspezifischen Unterschiede. Im Jahr 2017 war die Inzidenz bei weiblichen Kindern im Alter von 3 bis <12 Jahren mit 0,19 zwar doppelt so hoch wie bei den männlichen Kindern mit 0,09, 2018 lag sie aber bei den männlichen Kindern fast fünfmal höher als bei den weiblichen [40]. In der Studie G337-1116 waren die Anteile der

²⁵ Die insgesamt 20 therapieerfahrenen Patienten waren in der Mehrheit Nonresponder (80%) unter der vorhergehenden Therapie (IFN-haltiges Regimen mit oder ohne RBV).

weiblichen und männlichen Kinder mit 49,2% und 50,8% fast identisch und sind mit der beim RKI über die letzten Jahre hinweg gemeldeten Verteilung über die Geschlechter vergleichbar.

Gemäß der für Deutschland relevanten Leitlinie ist der wesentliche Übertragungsweg bei Kindern die vertikale Transmission, bei Jugendlichen können auch der i.v. Drogengebrauch und Sexualkontakte eine Rolle spielen [3]. Der Hauptübertragungsweg in der Studie G337-1116 war die vertikale Infektion (97,6%) und steht somit in Einklang mit dem in Deutschland relevanten Übertragungsweg für die Population der Kinder.

Entsprechend den Bevölkerungsanteilen in Deutschland war der überwiegende Anteil der Studienpopulationen der G337-1116 weiß (79,4%).

Zusammenfassend ist daher von einer Übertragbarkeit der Studiendaten der G337-1116 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
G337-1116 Kohorten 2 und 3 (Kinder von 3 bis <12 Jahren)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nein	Nein	Ja	Ja	Keine Angabe ^a
a: Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage in Anhang 4-F soll eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ausschließlich für RCT erfolgen. RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie G337-1116 handelt es sich um eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende, offene Studie. Die Durchführung der Studie erfolgte im Einklang mit den ICH-GCP-Standards. Es gibt keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder für sonstige verzerrende Aspekte. Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage in Anhang 4-F wird auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene verzichtet.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Mortalität	Morbidität SVR12	UE	Gesundheitsbezogene Lebensqualität PedsQL ^b
G337-1116	Ja ^a	Ja	Ja	Ja
a: Im Rahmen der Darstellung der UE b: PedsQL™ Pediatric Quality of Life Inventory V4.0 Short Form (SF15) SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis				

4.3.2.3.3.1 SVR12 – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts SVR12 – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
G337-1116 Kohorten 2 und 3	Anzahl/Anteil von Patienten mit dauerhaftem virologischem Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende. Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen besteht bei Vorliegen eines HCV-RNA-Werts unterhalb der LLOQ des angewendeten Tests (COBAS® AmpliPrep®/COBAS® TaqMan®-HCV-Test v2.0; LLOQ: 15 I.E./mL). Imputationsregel: Ein fehlender HCV-RNA-Wert 12 Wochen nach Therapieende war jeweils durch einen HCV-RNA-Wert <LLOQ zu ersetzen, sofern sowohl davor als auch danach ein HCV-RNA-Wert <LLOQ gemessen worden war. Ansonsten war ein fehlender HCV-RNA-Wert 12 Wochen nach Therapieende durch einen HCV-RNA-Wert ≥LLOQ zu ersetzen.
HCV: Hepatitis C-Virus; I.E.: Internationale Einheit; LLOQ: Untere Quantifizierungsgrenze; RNA: Ribonukleinsäure	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SVR12 in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
G337-1116 Kohorten 2 und 3	Keine Angabe ^a	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
a: Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage in Anhang 4-F soll eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ausschließlich für RCT erfolgen. ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Die Operationalisierung des Endpunkts SVR12 erfolgte analog zu Studien, die der G-BA bereits in vorhergegangenen Nutzenbewertungsverfahren für unterschiedliche antivirale Substanzen in der Indikation HC als adäquat betrachtet hat [8, 17-25]. Der Endpunkt wurde in der betrachteten Studie durch eine objektive Messung bestimmt, weshalb eine Verzerrung trotz des offenen Studiendesigns nicht anzunehmen ist. Eine Messung der SVR12 liegt für alle 126 Patienten vor, die in die Kohorten 2 und 3 eingeschlossen wurden, somit ist das ITT-Prinzip nicht verletzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte. In Bezug auf den Endpunkt per se liegen in der eingeschlossenen Studie somit keine relevanten verzerrenden Aspekte vor.

Bei der betrachteten Studie handelt es sich um eine nicht-randomisierte Studie ohne Kontrollarm, weshalb das Verzerrungspotenzial gemäß Dossievorlage für alle Endpunkte der Studie als hoch einzustufen ist. Diese Vorgabe ist jedoch in diesem Fall für den Endpunkt SVR12 nicht zutreffend, da die Messung der SVR12 standardisierten und weithin anerkannten Kriterien folgt und der Endpunkt auch über Studien hinweg bei ausreichender Größe des Effekts als Vergleich der Wirksamkeit von antiviralen Substanzen dienen kann. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

G337-1116: Kohorten 2 und 3 (Kinder von 3 bis <12 Jahre)	LDV/SOF±RBV 12 oder 24 Wochen (N=126)	LDV/SOF 12 Wochen (N=123)	LDV/SOF 24 Wochen (N=1)	LDV/SOF+RBV 24 Wochen (N=2)
SVR12 n (%)	124 (98,4%)	121 (98,4%)	1 (100%)	2 (100%)
Quelle: G337-1116 Final Study Report, Table 15.9.1 LDV: Ledipasvir; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen;				

Bezogen auf alle eingeschlossenen Patienten lag der Anteil der Patienten, die 12 Wochen nach Therapieende die SVR zeigten, bei 98%.

Folgende zwei therapienaive Patienten erreichten die SVR12 nicht:

- Relapse: Bei einer Patientin (8 Jahre) war zum regulären Ende der Behandlung (Woche 12) keine HCV-RNA nachweisbar. Nach Ende der Behandlung stieg die HCV-RNA-Viruslast im Blut wieder an und lag zu den Follow-up-Wochen 4, 12 und 24 wieder über der Nachweisgrenze. Diese Patientin wurde nach Fachinformation gemäß ihrem Gewicht (26,5 kg) mit 45 mg/200 mg LDV/SOF täglich behandelt.
- Abbruch aufgrund von UE: Bei einer Patientin (3 Jahre) wurde an Tag 5 die Einnahme der Studienmedikation aufgrund eines UE abgebrochen (PT anormaler Geschmack der Medikation). Der HCV-RNA-Wert lag bei allen Messungen (einschließlich der Follow-up-Wochen 4, 12 und 24) über der Nachweisgrenze.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Gemäß Abschnitt 4.3.2.3.2.1 ist eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der Studie G337-1116 mit der Population der HCV-infizierten Kinder in Deutschland gegeben. Die Erhebung der SVR12 ist gemäß Leitlinien der primäre Endpunkt in Studien bei HCV-infizierten Patienten [3, 27, 28]. Da die SVR zudem objektiv und unabhängig vom Studienort erfasst wird, ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse dieses Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.3.2 UE – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
G337-1116 Kohorten 2 und 3	<p>Anzahl/Anteil der Patienten mit bestimmten UE, die während der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten.</p> <p>Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden folgende UE berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • Gesamtrate SUE • Gesamtrate der Abbrüche aufgrund von UE • Gesamtraten UE differenziert nach Schweregrad (UE Grad ≥ 3) • Tod • UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10% der Patienten aufgetreten sind oder die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten aufgetreten sind. Bei insgesamt 126 Patienten werden also UE dargestellt, die bei mind. 10 Patienten aufgetreten sind. • UE Grad ≥ 3 und SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5% der Patienten aufgetreten sind oder die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten aufgetreten sind, Bei insgesamt 126 Patienten werden also UE Grad ≥ 3 und SUE dargestellt, die bei mind. 6 Patienten aufgetreten sind. • Abbrüche aufgrund UE nach SOC und PT • Weitere UE von Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) ○ Psychiatrische Erkrankungen (SOC) ○ Anämie (PT) ○ Exanthem (Rash) (PT)
PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
G337-1116 Kohorten 2 und 3	Keine Angabe ^a	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
<p>a: Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage in Anhang 4-F soll eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ausschließlich für RCT erfolgen.</p> <p>ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgte standardisiert gemäß GCP. Insbesondere für SUE ist aufgrund der mit diesen Ereignissen verbundenen objektiven Kriterien nicht von einer relevanten Verzerrung durch das offene Studiendesign auszugehen [48].

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle in die Kohorten 2 und 3 eingeschlossenen Patienten bei der Analyse der UE berücksichtigt wurden. Des Weiteren gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die den Endpunkt UE verzerren könnten. Bei der betrachteten Studie handelt es sich um eine nicht-randomisierte Studie ohne Kontrollarm, weshalb das Verzerrungspotenzial gemäß Dossievorlage für alle Endpunkte der Studie als hoch einzustufen ist. Diese Vorgabe ist jedoch in diesem Fall für den Endpunkt UE nicht zutreffend, da die Erhebung der UE standardisierten und weithin anerkannten Kriterien folgt und auch über Studien hinweg als Vergleich der Sicherheit von antiviralen Substanzen dienen kann. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt niedrig eingeschätzt.

Da die Anzahl der beobachteten UE unter anderem vom Beobachtungszeitraum abhängt, werden im Folgenden die Raten an UE getrennt für Patienten mit 12- und für Patienten mit 24-wöchiger Behandlung dargestellt. Ebenfalls getrennt betrachtet werden die beiden Patienten, die über 24 Wochen RBV erhielten.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

G337-1116: Kohorten 2 und 3 (Kinder von 3 bis <12 Jahre)	LDV/SOF 12 Wochen (N=123) n (%)	LDV/SOF 24 Wochen (N=1) n (%)	LDV/SOF+RBV 24 Wochen (N=2) n (%)
Gesamtrate UE	87 (70,7%)	1 (100,0%)	2 (100,0%)
Gesamtrate SUE	1 (0,8%)	0	0
Gesamtrate Abbrüche aufgrund von UE	1 (0,8%)	0	0
Gesamtrate UE Grad ≥ 3	0	0	0
Tod	0	0	0
UE nach SOC und PT:			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	52 (42,3%)	0	2 (100,0%)
Erbrechen (PT)	20 (16,3%)	0	1 (50,0%)
Abdominale Schmerzen (PT)	16 (13,0%)	0	0
Diarrhö (PT)	11 (8,9%)	0	0
Übelkeit (PT)	10 (8,1%)	0	1 (50,0%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	33 (26,8%)	0	1 (50,0%)
Fieber (PT)	22 (17,9%)	0	1 (50,0%)
Fatigue (PT)	15 (12,2%)	0	1 (50,0%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	37 (30,1%)	0	1 (50,0%)
Infektionen der oberen Atemwege (PT)	10 (8,1%)	0	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	13 (10,6%)	0	1 (50,0%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	12 (9,8%)	0	0
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	26 (21,1%)	0	1 (50,0%)
Kopfschmerzen (PT)	19 (15,4%)	0	1 (50,0%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	35 (28,5%)	1 (100,0%)	1 (50,0%)
Husten (PT)	18 (14,6%)	1 (100,0%)	1 (50,0%)
Oropharyngeale Schmerzen (PT)	11 (8,9%)	0	0
Rhinorrhö (PT)	9 (7,3%)	1 (100,0%)	0

G337-1116: Kohorten 2 und 3 (Kinder von 3 bis <12 Jahre)	LDV/SOF 12 Wochen (N=123) n (%)	LDV/SOF 24 Wochen (N=1) n (%)	LDV/SOF+RBV 24 Wochen (N=2) n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	21 (17,1%)	0	1 (50,0%)
Exanthem (Rash) (PT)	11 (8,9%)	0	0
Abbrüche aufgrund von UE:			
Anwendungsproblem (SOC)	1 (0,8%)	0	0
Anormaler Geschmack der Medikation (PT)	1 (0,8%)	0	0
Weitere UE von Interesse:		0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	37 (30,1%)	0	1 (50,0%)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	9 (7,3%)	0	0
Anämie (PT)	1 (0,8%)	0	0
Exanthem (Rash) (PT)	11 (8,9%)	0	0
Quelle: G337-1116 Final Study Report, Table 15.11.2.1.1.1 und Table 15.11.2.1.2.1			
LDV: Ledipasvir; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; RBV: Ribavirin; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Bei ca. 70% der Patienten trat mindestens ein UE auf. Eine Patientin (11 Jahre) hatte verschiedene SUE (PT Zahnabszess, abdominale Schmerzen, Gastroenteritis und allergisches Ödem). Bei einer weiteren Patientin (3 Jahre) wurde die Behandlung aufgrund eines UE abgebrochen (PT anormaler Geschmack der Medikation). Es traten keine UE Grad ≥ 3 und keine Todesfälle auf.

Die häufigsten UE (PT, die bei mindestens 10% der Gesamtpopulation auftraten) waren Erbrechen, abdominale Schmerzen, Fieber, Fatigue, Kopfschmerzen und Husten.

Bei den UE von Interesse zeigten sich UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 30% der Patienten, psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten bei 7% der Patienten auf. Es gab einen Patienten mit Anämie und bei 9% der Patienten wurde ein Exanthem festgestellt.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Gemäß Abschnitt 4.3.2.3.2.1 ist eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der Studie G337-1116 mit der Population der HCV-infizierten Kinder in Deutschland gegeben. Da die UE zudem anhand definierter Kriterien und unabhängig vom Studienort erfasst werden, ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse dieses Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.3 PedsQL – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts PedsQL – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
G337-1116 Kohorten 2 und 3	<p>Der PedsQL™ Pediatric Quality of Life Inventory V4.0 Short Form (SF15) ist ein Fragebogen für Eltern und Kinder verschiedener Altersstufen. Dabei sind unterschiedliche Versionen verfügbar für Eltern von Kleinkindern (2 bis 4 Jahre), für Eltern und junge Kinder (5 bis 7 Jahre), Kinder (8 bis 12 Jahre) und Jugendliche (13 bis 18 Jahre). Aus 15 Fragen werden Scores zu vier Domänen gebildet: Physische Funktionen, emotionale Funktionen, soziale Funktionen und schulische Funktionen, wobei die emotionalen, sozialen und schulischen Funktionen zur Psychosozialen Gesundheit zusammengefasst werden, die Physische Gesundheit besteht aus der Domäne physische Funktionen. Des Weiteren ist ein Gesamtscore berechenbar.</p> <p>Der Fragebogen zum PedsQL wurde von Eltern und Kindern zu Baseline, am Ende der Behandlung (Woche 12 beziehungsweise Woche 24 oder bei vorzeitigem Ausscheiden, falls zutreffend) und zu den Follow-up-Wochen 12 und 24 ausgefüllt. Bei den Kleinkindern (3 bis 4 Jahre) wurde der PedsQL lediglich durch die Eltern erhoben.</p> <p>Fehlende Werte bei den Visiten während der Behandlungszeit und bei der Visite zur Follow-up-Woche 12 werden nicht ersetzt. Bei fehlenden Werten zur Follow-up-Woche 24 wird der letzte verfügbare Wert nach Beendigung der Behandlung imputiert.</p>
PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PedsQL in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
G337-1116 Kohorten 2 und 3	Keine Angabe ^a	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
<p>a: Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage in Anhang 4-F soll eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ausschließlich für RCT erfolgen.</p> <p>ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Da es sich bei der Studie G337-1116 um eine nicht-vergleichende Studie handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der PedsQL bei allen eingeschlossenen Patienten erhoben wurde. Die Rücklaufquoten (hinsichtlich der Berechnung des Gesamtscores) lagen bei den 123 Patienten, für die eine 12-wöchige Behandlung vorgesehen war, zu Baseline bei 84%, zu Behandlungswoche 12 beziehungsweise zum individuellen Ende der Behandlung (gegebenenfalls vor Behandlungswoche 12 bei vorzeitigem Abbruch) und zu Follow-up-Woche 12 bei 88% und zu Follow-up-Woche 24 wieder bei 94% (einschließlich der imputierten Werte). Die 3 Patienten, für die eine 24-wöchige Behandlung vorgesehen war, werden der Vollständigkeit halber lediglich separat in Anhang 4-G dargestellt: Bei diesen Patienten wurde der PedsQL nicht zu Behandlungswoche 12, sondern zu Behandlungswoche 24 erhoben, womit die Erhebungszeitpunkte nicht übereinstimmen und eine gemeinsame Darstellung nicht sinnvoll erscheint.

Da aufgrund des offenen Designs der Studie eine Verzerrung nicht ausgeschlossen und ein Vergleich mit der jeweiligen zVT nicht durchgeführt werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den PedsQL hoch eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Folgenden werden die Werte für die Physische und Psychosoziale Gesundheit sowie für den Gesamtscore, basierend auf dem Fragebogen für die Kinder mit einer 12-wöchigen Behandlung, dargestellt (N=123).

Die Werte für die Domänen physische Funktionen, emotionale Funktionen, soziale Funktionen und schulische Funktionen, die Auswertungen zu den Kindern mit 24-wöchiger Behandlung (N=3) sowie alle Auswertungen basierend auf den Fragebögen für die Eltern sind in Anhang 4-G abgelegt.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet, mit 12-wöchiger Behandlung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

G337-1116: Kohorten 2 und 3 (Kinder von 3 bis <12 Jahre)	LDV/SOF 12 Wochen (N=123)	
	N	MW (SD)
Physische Gesundheit		
Baseline	103	88,4 (13,33)
Zu Woche 12	108	85,0 (17,05)
Änderung von Baseline zu Woche 12	101	-4,4 (17,12)
Zu EOT	108	85,0 (17,05)
Änderung von Baseline zu EOT	101	-4,4 (17,12)
Zu FU-Woche 12	107	86,6 (15,94)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 12	98	-2,3 (17,73)
Zu FU-Woche 24	116	84,3 (18,53)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 24	102	-4,5 (18,41)
Psychosoziale Gesundheit		
Baseline	103	70,1 (19,38)
Zu Woche 12	108	73,7 (20,07)
Änderung von Baseline zu Woche 12	101	2,5 (18,54)
Zu EOT	108	73,7 (20,07)
Änderung von Baseline zu EOT	101	2,5 (18,54)
Zu FU-Woche 12	108	74,0 (19,89)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 12	99	3,4 (16,93)
Zu FU-Woche 24	116	76,3 (19,07)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 24	102	5,6 (18,27)

G337-1116: Kohorten 2 und 3 (Kinder von 3 bis <12 Jahre)	LDV/SOF 12 Wochen (N=123)	
	N	MW (SD)
Gesamtscore		
Baseline	103	76,2 (15,64)
Zu Woche 12	108	77,5 (17,09)
Änderung von Baseline zu Woche 12	101	0,2 (15,82)
Zu EOT	108	77,5 (17,09)
Änderung von Baseline zu EOT	101	0,2 (15,82)
Zu FU-Woche 12	108	78,2 (15,95)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 12	99	1,5 (14,26)
Zu FU-Woche 24	116	78,9 (16,64)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 24	102	2,2 (15,80)

Quelle: G337-1116 Final Study Report, Table 15.12.2
EOT: Ende der Behandlung; FU: Follow up; LDV: Ledipasvir; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir

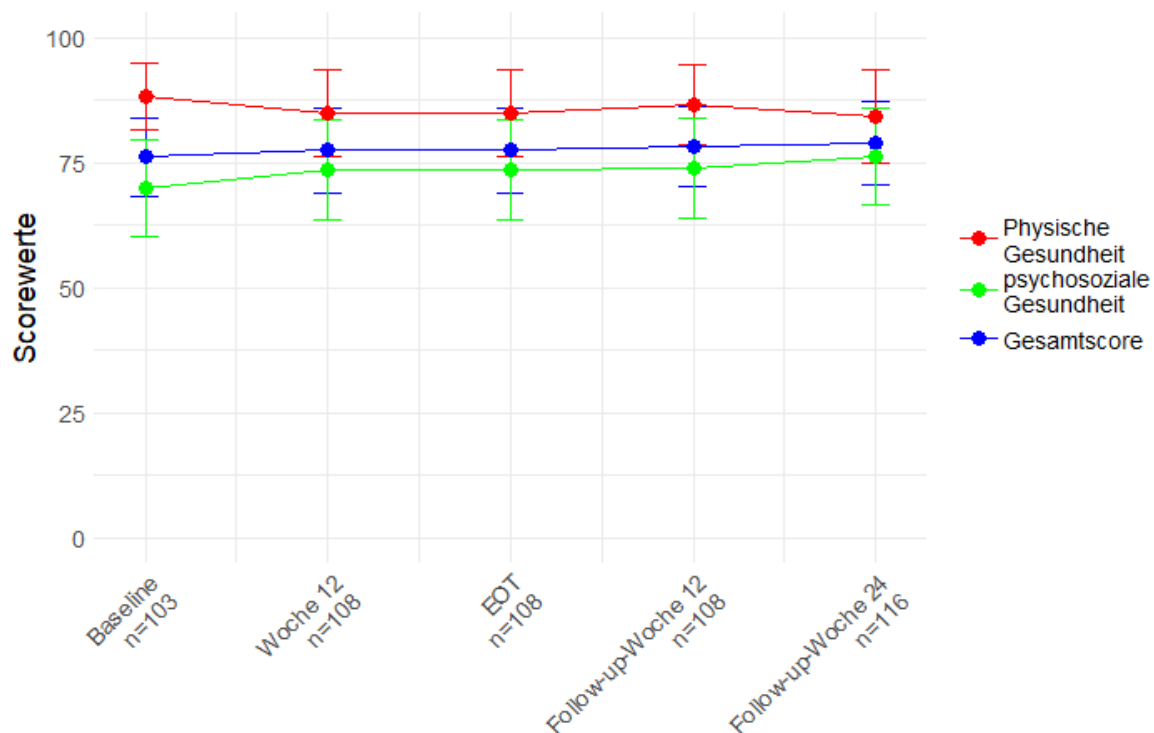


Abbildung 5: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet, mit 12-wöchiger Behandlung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

EOT: Ende der Behandlung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis

Punkte bezeichnen die arithmetischen Mittel, Fehlerbalken die Standardabweichung.

Die Skalen des PedsQL sind so angelegt, dass eine Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität durch einen höheren Wert des von 0 bis 100 reichenden Scores abgebildet wird.

Es zeigten sich geringfügige Schwankungen der Physischen Gesundheit, der Psychosozialen Gesundheit und des Gesamtscores. Insgesamt blieb die Beurteilung der Gesundheit aus Sicht der Patienten unter der Therapie mit LDV/SOF konstant.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar [13, 30]. Für den PedsQL-Fragebogen liegt eine ausreichende Validierung durch den Nachweis von interner Konsistenz [36], Test-Retest-Reliabilität [49] und interner Validität [37] vor. Der G-BA hat den PedsQL Generic Core Scale als ausreichend validierten und patientenrelevanten Endpunkt bereits in einigen Beschlüssen anerkannt [50-55].

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.3.

Eine Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren ist im Rahmen der Darstellung nicht-vergleichender Studien nicht möglich. Da die Vorlage von a priori geplanten Subgruppenanalysen in der Dossievorlage explizit gefordert wird, werden die a priori geplanten Subgruppenanalysen aus der Studie G337-1116, Kohorten 2 und 3, zum zbAM LDV/SOF dargestellt. Dabei sind die Subgruppenanalysen ausschließlich für den Endpunkt SVR12 präspezifiziert; diese umfassen die folgenden Subgruppenmerkmale: Geschlecht, Abstammung, Ethnie, Baseline HCV-RNA, Baseline Gewicht, Baseline ALT, IL28B-GT, Interferon-Eignung, Ansprechen auf die vorhergehende Therapie, Status der Studientherapie (abgeschlossen/abgebrochen), Adhärenz zum Therapieschema. Das Alter war nicht als Subgruppenmerkmal für die Kohorten 2 und 3 der Studie G337-1116 präspezifiziert, da jedoch Kinder im Alter von 3 bis <6 und 6 bis <12 Jahren in unterschiedliche Kohorten eingeschlossen wurden, können die Ansprechraten zum SVR12 getrennt für diese Altersgruppen dargestellt werden.

Diese hier dargestellten Subgruppenanalysen der Studie G337-1116, Kohorten 2 und 3, umfassen die in der Dossievorlage geforderten Charakteristika Alter, Geschlecht und Schweregrad (gemessen über HCV-RNA zu Baseline).

Da die Studie G337-1116 überwiegend in den USA durchgeführt wurde (79% der 126 Patienten der Kohorten 2 und 3 wurden in Studienzentren in den USA eingeschlossen) und aufgrund der

hohen Ansprechraten, sind Subgruppenanalysen nach Ländern nicht sinnvoll. Da pro Studienzentrum nie mehr als 9 Patienten eingeschlossen wurden, werden Subgruppenanalysen nach Zentren ebenfalls nicht dargestellt. Sämtliche Trennpunkte von stetigen Subgruppenmerkmalen wurden im statistischen Analyseplan präspezifiziert.

Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

G337-1116: Kohorten 2 und 3 (Kinder von 3 bis <12 Jahre)	LDV/SOF±RBV 12 oder 24 Wochen (N=126)
SVR12, n/N (%)	
Alter	
3 bis <6 Jahre	33/34 (97,1%)
6 bis <12 Jahre	91/92 (98,9%)
Geschlecht	
Männlich	64/64 (100%)
Weiblich	60/62 (96,8%)
Abstammung	
Schwarz	8/8 (100%)
Nicht-schwarz	116/118 (98,3%)
Ethnie	
Hispanisch oder latino	15/15 (100%)
Nicht-hispanisch oder -latino	104/106 (98,1%)
Baseline HCV-RNA	
<800.000 I.E./mL	53/53 (100%)
≥800.000 I.E./mL	71/73 (97,3%)
Baseline Gewicht	
≤Median	61/63 (96,8%)
>Median	63/63 (100%)
Baseline ALT	
≤1,5×ULN	57/57 (100%)
>1,5×ULN	67/69 (97,1%)
IL28B-GT	
CC	33/33 (100%)
Nicht-CC	88/90 (97,8%)
CT	70/71 (98,6%)
TT	18/19 (94,7%)

G337-1116: Kohorten 2 und 3 (Kinder von 3 bis <12 Jahre)		LDV/SOF±RBV 12 oder 24 Wochen (N=126)
IFN-Eignung		
IFN-geeignet		95/97 (97,9%)
IFN-ungeeignet		9/9 (100%)
Ansprechen auf die vorhergehende Therapie		
Nonresponder		16/16 (100%)
Relapser/Breakthrough		3/3 (100%)
IFN-Intolerant		1/1 (100%)
Status der Studientherapie		
Studientherapie abgeschlossen		124/125 (99,2%)
Studientherapie abgebrochen		0/1 (0%)
Adhärenz zum Therapieschema		
<80%		8/9 (88,9%)
≥80%		116/117 (99,1%)
Quelle: G337-1116 Final Study Report Table 15.9.6 ALT: Alanin-Aminotransferase; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; I.E.: Internationale Einheit; IFN: Interferon; IL28B: Interleukin 28 B; LDV: Ledipasvir; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; ULN: Oberer Normwert		

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Titel	Datenquelle
G337-1116	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination +/- Ribavirin in Adolescents and Children with Chronic HCV-Infection.	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht [26] • Studienregistereinträge [43-47] • Publikation [41, 42]

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zu dem zbAM LDV/SOF werden die Studie G337-1116 und die Studie von Kamal et al. vorgelegt. In der Studie G337-1116 werden PK, Wirksamkeit und Sicherheit von LDV/SOF bei Kindern von 3 bis <12 Jahren mit einer HCV-GT 1-, 3-, 4-, 5- und 6-Infektion untersucht; in der Studie von Kamal et al. werden Sicherheit und Wirksamkeit von LDV/SOF bei Kindern von 3 bis <7 Jahren mit einer HCV-GT 4-Infektion evaluiert.

Die Studie G337-1116 wurde, wie bei Jugendlichen und Kindern meist üblich, nicht-vergleichend durchgeführt. Bei der Studie von Kamal et al. handelt es sich um eine randomisierte, offene Studie, wobei jedoch in beiden Armen das zbAM verabreicht wird; randomisiert wird zwischen der Behandlungsdauer (LDV/SOF für 8 Wochen versus LDV/SOF für 12 Wochen).

Somit waren direkt vergleichende Studien mit der zVT nicht verfügbar, ebenso konnten wegen fehlender Brückenkomparatoren keine adjustierten direkten Vergleiche nach Bucher et al. durchgeführt werden [56]. Entsprechend werden im Rahmen dieses Dossiers die Endpunkte SVR12, UE und HRQoL nicht-vergleichend dargestellt.

Ungeachtet der für diese Altersgruppe nicht verfügbaren direkt oder indirekt vergleichenden Evidenz aus RCT kann ein Zusatznutzen für die Population der Kinder von 3 bis <12 Jahren gegenüber der zVT aufgrund der hier vorliegenden besonderen Fallkonstellation gezeigt werden:

Für Patienten im Alter zwischen 3 und <12 Jahren mit HCV-Infektion hat der G-BA die zVT Beobachtendes Abwarten festgelegt. Ohne eine antivirale Therapie ist eine Viruselimination jedoch nicht zu erwarten, zumal eine spontane Viruselimination nach dem 4. Lebensjahr nach vertikaler Ansteckung (der wesentliche Infektionsweg bei Kindern und Jugendlichen) äußerst unwahrscheinlich ist [3, 57-59]. Demgegenüber ist das zu bewertende DAA-Regime LDV/SOF nachweislich antiviral wirksam und führt in im Grunde allen Fällen zur Heilung. Da somit ein sehr gut verträgliches zbAM mit einer nahezu 100%igen Heilungsrate mit einer nicht antiviral wirksamen zVT verglichen wird, kann in diesem speziellen Fall ein Zusatznutzen auf Basis nicht-vergleichender Evidenz abgeleitet werden.

Dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA, der in vergleichbarer Konstellation ebenfalls einen Zusatznutzen abgeleitet hat: In dem ebenfalls auf der nicht-vergleichenden Studie G337-1116 basierenden Verfahren zu LDV/SOF bei jugendlichen Patienten von 12 bis <18 Jahren hat der G-BA einen Zusatznutzen von LDV/SOF im Vergleich zu der ebenfalls nicht antiviral wirksamen zVT BSC festgestellt: „In Anbetracht der gewonnenen Erkenntnisse der bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation chronische Hepatitis C ist nicht davon auszugehen, dass mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care ähnlich hohe Ansprechraten erreicht werden. Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit ein Zusatznutzen in der adoleszenten Population gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, [...]“ [24].

Auf Basis der Studien G337-1116 und von Kamal et al. kann aufgrund der oben beschriebenen Ausnahmesituation im vorliegenden Verfahren somit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

LDV/SOF wurde am 17. November 2014 von der Europäischen Kommission für die Behandlung der CHC (GT 1, 3 und 4) bei Erwachsenen zugelassen. Im entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren hat der G-BA LDV/SOF im Vergleich zu PEG-IFN+RBV mit Beschluss vom 21. Mai 2015 für Patienten mit HCV-GT 1 (ohne oder mit kompensierter Zirrhose) einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Patienten mit HCV-GT 4 (ohne oder mit kompensierter Zirrhose) einen geringen Zusatznutzen zugesprochen [60]; für Patienten mit dekomensierter Zirrhose mit HCV-GT 1 wurde ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, für Patienten mit HCV-GT 3 wurde der Zusatznutzen als nicht belegt angesehen. In Folge des Bewertungsergebnisses wurde LDV/SOF vom G-BA konsequenterweise als zVT

für die HCV-GT 1 und 4 benannt. Am 18. Dezember 2015 wurde die Zulassung von LDV/SOF auf Patienten mit HCV-GT 5 und 6 erweitert³, und nachfolgend wurde LDV/SOF ohne Vorlage weiterer Daten auch für diese beiden Populationen vom G-BA als zVT festgelegt [6]. Seit der Erweiterung der Zulassung am 19. Juli 2017 steht LDV/SOF auch für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-Infektion vom GT 1, 3⁴, 4, 5 oder 6 zur Verfügung, und im Nutzenbewertungsverfahren hat der G-BA LDV/SOF im Vergleich zu PEG-IFN+RBV, respektive BSC mit Beschluss vom 15. Februar 2018 für therapienaive, respektive therapieerfahrene Patienten mit HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 (ohne oder mit kompensierter Zirrhose) jeweils einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen zugesprochen [24].

Die nachfolgende Ableitung des Zusatznutzens von LDV/SOF bei Kindern der hier bewertungsrelevanten Altersgruppe von 3 bis <12 Jahren erfolgt auf Basis der Ergebnisse der SVR12 und der UE der nicht-vergleichenden, offenen, multizentrischen Studie G337-1116 und der randomisierten, offenen Studie von Kamal et al. Unterstützend werden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität angeführt.

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass die therapeutischen Möglichkeiten für Kinder bis anhin noch immer mehr als limitiert, respektive im Grunde nicht vorhanden sind: Für die Population der therapienaiven Kinder ist in Deutschland nur die nebenwirkungsträchtige, unzureichend wirksame und für Erwachsene und Jugendliche mittlerweile obsolete Therapie aus PEG-IFN+RBV zugelassen [3], die zudem nur mit Vorsicht⁵ einzusetzen ist [61]; für therapieerfahrene Kinder liegt bis anhin überhaupt keine zugelassene antivirale Therapieoption vor. Dabei liegt die Therapiedauer bei Kindern und Jugendlichen in Abhängigkeit vom HCV-GT bei 24 Wochen (HCV-GT 2 und HCV-GT 3) beziehungsweise 48/52 Wochen bei einer Infektion mit anderen Genotypen [10, 61, 62]. Diese zugelassene Therapieoption aus PEG-IFN+RBV stellt auch keinen Standard für die Population der HCV-infizierten Kinder dar: Die EASL sowie die WHO empfehlen, vor allem aufgrund der Gefahr von Wachstumsverzögerungen unter einer PEG-IFN+RBV-Therapie bei Kindern <12 Jahren, die Therapie – außer beispielsweise beim Vorliegen einer Leberzirrhose oder HCC – so lange hinaus zu zögern, bis eine DAA angewendet werden kann [2, 5]. Zwar steht mit SOF in Kombination mit RBV seit Juni 2020 ein weiteres IFN-freies DAA-Regime für Kinder ab einem Alter von 3 Jahren zur Verfügung, allerdings ist SOF in Kombination mit RBV nur für die HCV-GT 2 und 3 zugelassen [63]. Für therapieerfahrene pädiatrische Patienten mit einer HCV-GT 1-, 4-, 5- und 6-Infektion liegt somit bis anhin keine zugelassene antivirale Therapieoption vor.

Mit der Zulassung des DAA-Regimes LDV/SOF für Kinder ab 3 Jahren können erstmals pädiatrische Patienten mit einer HCV-GT 1-, 4-, 5- und 6-Infektion unabhängig vom Behandlungsstatus mit einem direkt antiviral wirksamen, IFN- und RBV-freien Regime therapiert werden; für therapieerfahrene Kinder mit einer HCV-GT 1-, 4-, 5- und 6-Infektion stellt LDV/SOF die erste antiviral wirksame und zugelassene Behandlungsoption überhaupt dar. Für therapienaive Kinder mit HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder

nach Versagen einer vorherigen Behandlung stellt LDV/SOF eine RBV-freie Therapieoption dar.

Morbidität (SVR12)

Grundsätzlich besteht bei Kindern und Jugendlichen die Möglichkeit einer Spontanelimination des Virus [3]. Die Spontaneliminationsrate hängt vom Infektionsweg, aber auch vom Alter des Kindes ab: Bei parenteral infizierten Kindern bis zur Adoleszenz liegt sie bei bis zu 45%, während die Spontanelimination bei vertikal infizierten Kindern HCV-GT-abhängig (HCV-GT 3>HCV-GT 1) scheint und weitaus seltener ist (2,4-25%). Ein Grund hierfür könnte sein, dass die Infektion zu einem Zeitpunkt erfolgt, zu dem das Immunsystem noch nicht ausreichend ausgebildet ist [58, 59]. Nach dem 4. Lebensjahr ist eine Spontanelimination nach einer vertikalen Infektion äußerst unwahrscheinlich [57-59]. Entsprechend ist unter der vom G-BA festgelegten zVT Beobachtendes Abwarten keine Elimination des Virus zu erwarten.

Unter LDV/SOF für 12, respektive 24 Wochen liegt die Ansprechrate (SVR12) bei Kindern bei 98,4%⁶ (124/126; Studie G337-1116; HCV-GT 1, 3 und 4), respektive bei 100% (22/22; Studie von Kamal et al.; HCV-GT 4), was bedeutet, dass mit LDV/SOF nunmehr nahezu alle HCV-infizierten Patienten geheilt werden können – dies zudem mit einer kurzen Behandlungsdauer von zumeist nur 12 Wochen. Die sehr gute Wirksamkeit wird bestätigt mit dem Erreichen einer SVR12-Rate von 100% (11/11) in dem nicht-zulassungskonformen Arm mit einer 8-wöchigen Therapie in der Studie von Kamal et al.

Daher liegt für die pädiatrische Population eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht-erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, und es ergibt sich für den Endpunkt **SVR12** ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von LDV/SOF bei Kindern.

UE

LDV/SOF ist sehr gut verträglich – das bei Erwachsenen und Jugendlichen nachgewiesene gute Verträglichkeitsprofil bestätigt sich bei den Kindern vollumfänglich:

In der Studie G337-1116 traten nur ein SUE⁷ und ein Therapieabbruch aufgrund von UE⁸ auf; es traten keine UE vom Grad ≥ 3 oder Todesfälle auf. Die häufigsten UE (PT, die bei mindestens 10% der Gesamtpopulation auftraten) waren Erbrechen (16,3%), abdominale Schmerzen (13%), Fieber (17,9%), Fatigue (12,2%), Kopfschmerzen (15,4%) und Husten (14,6%).

In der Studie von Kamal et al. traten unter der 12-wöchigen Behandlung mit LDV/SOF keine SUE², keine Abbrüche aufgrund von UE und keine Todesfälle auf. Die berichteten UE waren Diarrhö, Übelkeit und Husten (jeweils bei einem Patienten). Die gute Verträglichkeit zeigte sich im Übrigen auch in dem nicht-zulassungskonformen Arm mit einer 8-wöchigen Therapie.

Die CHC ist eine durch HCV verursachte progressive entzündliche Erkrankung der Leber, die zu der Degeneration und Nekrose von Hepatozyten, dem fibrotischen Umbau (Vernarbung) des Lebergewebes und damit zu einer zunehmenden Einschränkung der Organfunktion bis hin zur hepatischen Dekompensation führt [64]. Bei einer unbehandelten HCV-Infektion können auch

schon bei Kindern klinische Symptome wie Abgeschlagenheit, rasche Ermüdbarkeit, Inappetenz, Völlegefühl und gelegentlich Oberbauchbeschwerden bestehen. Es wurden auch extrahepatische Manifestationen wie Glomerulonephritis, Kryoglobulinämie und Arthritis beschrieben [3]. Bis zu 20% der Patienten entwickeln infolge ihrer HCV-Infektion eine Leberzirrhose, und bis zu 5% der Patienten entwickeln ein HCC [64]. Bei HCV-infizierten Kindern und Jugendlichen liegt die Fibrose- respektive Zirrhoserate noch vor dem 18. Lebensjahr bei 4-6%, andere Quellen geben maximal 10% bis zum Erreichen des Erwachsenenalters an [3, 65]. Unter der zVT Beobachtendes Abwarten muss entsprechend auch bei Kindern mit dem Auftreten von UE gerechnet werden, die durch eine nicht-behandelte HCV-Infektion ausgelöst werden.

Daher liegt bei der pädiatrischen Populationen eine gegenüber der zVT bisher nicht-erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, und es ergibt sich für den Endpunkt UE ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen Zusatznutzen** von LDV/SOF bei Kindern.

HRQoL

In der Studie G337-1116 zeigten sich geringfügige Schwankungen der Physischen Gesundheit, der Psychosozialen Gesundheit und des Gesamtscores. Insgesamt blieb die Beurteilung der Gesundheit aus Sicht der Patienten unter der Therapie mit LDV/SOF konstant.

In der Publikation von Kamal et al. werden keine Daten zur HRQoL berichtet.

Aufgrund der geringen Veränderungen bei unklarer klinischer Relevanz wird hier kein Zusatznutzen abgeleitet.

Fazit

Mit LDV/SOF steht für Kinder in der hier bewertungsrelevanten Altersgruppe von 3 bis <12 Jahren mit HCV-GT 1, 4, 5 und 6 unabhängig vom Behandlungsstatus erstmals eine IFN-freie (für therapieerfahrene die erste überhaupt), sehr gut verträgliche sowie wirksame, und für therapienaive Kinder mit HCV-GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung zusätzlich eine RBV-freie Therapieoption, zur Verfügung. Somit ist für LDV/SOF in der Gesamtschau aus SVR12 und UE ein **erheblicher Zusatznutzen** (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt) im Vergleich zu Beobachtendes Abwarten abzuleiten.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder von 3 bis <12 Jahren mit chronischer HCV-GT 1, 3 ^a , 4, 5, 6-Infektion ohne oder mit komp. Zirrhose	Erheblich
a: Kinder mit HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung. Therapienaive Kinder mit einer HCV-GT 3-Infektion ohne Zirrhose sind von der Zulassung nicht umfasst. GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Für Kinder wurden keine RCT durchgeführt, die LDV/SOF direkt mit einem anderen antiviralen Wirkstoff vergleichen. Die Studie von Kamal et al. ist zwar eine RCT, jedoch wurde zwischen der Behandlungsdauer (LDV/SOF für 8 Wochen versus LDV/SOF für 12 Wochen) randomisiert.

Die Zulassung von LDV/SOF im vorliegenden Anwendungsgebiet beruht auf einer nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie (G337-1116). Diese Studie wurde den Angaben in der VerfO [13] entsprechend als beste verfügbare Evidenz im Dossier dargestellt, und ist vor folgendem Hintergrund für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet: In bestimmten Situationen ist es angemessen, Bewertungsentscheidungen auf der Grundlage geeigneter Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe, z. B. nicht-vergleichender Studien, zu treffen (vgl. [24, 25, 66] – hierzu schreibt der G-BA in den Tragenden Gründen zu der Zulassungserweiterung von LDV/SOF und SOF auf jugendliche Patienten (12 bis <18 Jahre) wie folgt: „Trotz des Studiendesigns in Form einer einarmigen Studie ist es aufgrund der

besonderen Datenlage möglich, auf Basis der vorliegenden Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen von [Ledipasvir/]Sofosbuvir zu treffen.“ Eine solche Fallkonstellation liegt hier vor (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 4.4.1).

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁶, Molenberghs 2010²⁷). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁸) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁹) soll ausreichend begründet

²⁶ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁷ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²⁸ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Im vorliegenden Dossier wird die SVR12 als patientenrelevanter Endpunkt in Bezug auf die Heilung der Infektion durch das HCV eingeschlossen (siehe ausführliche Begründung in Abschnitt 4.2.5.2). Die SVR wurde bei Patienten mit HC vom G-BA in früheren Verfahren bereits als patientenrelevant anerkannt [8, 17-25] und ist somit nicht als Surrogatendpunkt zu betrachten.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Harvoni (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2020.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. Journal of hepatology. 2018;69(2):461-511.
- [3] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection – AWMF-Register-No.: 021/012. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2018;56(7):756-838.
- [4] Ghany MG, Morgan TR, AASLD-IDSAs Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Hepatology. 2020 Feb;71(2):686-721.

- [5] World Health Organisation. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis c virus infection. Version July 2018.
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir. 5. Januar 2017.
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. 15. Februar 2018.
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir. 17. Juli 2014.
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-123. Ledipasvir/Sofosbuvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern zwischen 3 und <12 Jahren. 26. August 2019.
- [10] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Rebetol® 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Ribavirin). Stand der Information: Februar 2019.
- [11] von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Journal of clinical epidemiology. 2008 Apr;61(4):344-9.
- [12] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Group T. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. American journal of public health. 2004 Mar;94(3):361-6.
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 19. September 2019). Stand: 14. Januar 2020.
- [14] Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2011 Apr 1;52(7):889-900.
- [15] van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA. 2012 Dec 26;308(24):2584-93.
- [16] Ng V, Saab S. Effects of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011 Nov;9(11):923-30.
- [17] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Boceprevir. 1. März 2012.
- [18] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Telaprevir. 29. März 2012.

- [19] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simeprevir. 2014.
- [20] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dasabuvir. 16. Juli 2015.
- [21] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir. 21. Mai 2015.
- [22] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir. 2015.
- [23] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daclatasvir. 19. Februar 2015.
- [24] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). 15. Februar 2018.
- [25] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). 5. April 2018.
- [26] Gilead Sciences Inc. A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination +/- Ribavirin in Adolescents and Children with Chronic HCV-Infection. Study GS-US-337-1116. Final Clinical Study Report. 2018.
- [27] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment. November 2017.
- [28] European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis – Draft. EMEA/CPMP/EWP/30039/2008 Rev 1. 2016.
- [29] Fornis X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1669-79.
- [30] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 5.0. vom 10. Juli 2017.
- [31] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sofosbuvir (Sovaldi®). Chronische Hepatitis C – Modul 4A. 17. Januar 2014.

- [32] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®). Chronische Hepatitis C – Modul 4A. 20. November 2014.
- [33] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sofosbuvir (Sovaldi®). Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen zwischen 12 und <18 Jahren – Modul 4A. 11. Oktober 2017.
- [34] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®). Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen zwischen 12 und <18 Jahren – Modul 4A. 15. August 2017.
- [35] Younossi ZM, Stepanova M, Schwarz KB, Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta R, et al. Quality of life in adolescents with hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin. *Journal of viral hepatitis*. 2018 Apr;25(4):354-62.
- [36] Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr*. 2003 Nov-Dec;3(6):329-41.
- [37] Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. 2001 Aug;39(8):800-12.
- [38] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®). Chronische Hepatitis C – Modul 4A. 13. Juli 2016.
- [39] Kamal EM, El-Shabrawi M, El-Khayat H, Yakoot M, Sameh Y, Fouad Y, et al. Effects of sofosbuvir/ledipasvir therapy on chronic hepatitis C virus genotype 4, infected children of 3-6 years of age. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2020 Feb;40(2):319-23.
- [40] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen und Inzidenz 2001-2019 bei Kindern. 2020. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (aufgerufen am: 14. Mai 2020).
- [41] Murray KF, Balistreri WF, Bansal S, Whitworth S, Evans HM, Gonzalez-Peralta RP, et al. Safety and Efficacy of Ledipasvir-Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Children Ages 6-11. *Hepatology*. 2018 Dec;68(6):2158-66.
- [42] Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF, Honegger JR, Hardikar W, Hague R, et al. Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 Weeks in Children 3 to <6 Years Old With Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 2019 Jun 20.
- [43] ClinicalTrials.gov. NCT02249182 – Titel: Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination +/- Ribavirin in Adolescents and Children With Chronic HCV-Infection. 2020. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02249182> (aufgerufen am: 06.05.2020).
- [44] EU-CTR. 2014-003578-17 – Titel: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination in Adolescents and Children with Chronic HCV-Infection. 0000. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003578-17 (aufgerufen am: 06.05.2020).
- [45] WHO-ICTRP. EUCTR2014-003578-17-Outside-EU/EEA – Titel: A study with Ledipasvir/Sofosbuvir for adolescents and children with chronic Hepatitis C infection. 2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003578-17-Outside-EU/EEA> (aufgerufen am: 06.05.2020).
- [46] WHO-ICTRP. NCT02249182 – Titel: Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination +/- Ribavirin in Adolescents and Children With Chronic HCV-

- Infection. 2018. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02249182> (aufgerufen am: 06.05.2020).
- [47] WHO-ICTRP. EUCTR2014-003578-17-GB – Titel: A study with Ledipasvir/Sofosbuvir for adolescents and children with chronic Hepatitis C infection. 2019. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003578-17-GB> (aufgerufen am: 06.05.2020).
- [48] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 380. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 30. März 2016.
- [49] Connelly M, Rapoff MA. Assessing health-related quality of life in children with recurrent headache: reliability and validity of the PedsQLTM 4.0 in a pediatric headache sample. *J Pediatr Psychol*. 2006 Aug;31(7):698-702.
- [50] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Cerliponase alfa. 2. Oktober 2017.
- [51] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cerliponase alfa. 21. Dezember 2017.
- [52] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Sebelipase alfa. 4. Januar 2016.
- [53] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nusinersen. 21. Dezember 2017.
- [54] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Nusinersen. 2. Oktober 2017.
- [55] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sebelipase alfa. 17. März 2016.
- [56] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*. 1997 Jun;50(6):683-91.
- [57] Pawlowska M, Domagalski K, Pniewska A, Smok B, Halota W, Tretyn A. What's new in hepatitis C virus infections in children? *World journal of gastroenterology*. 2015 Oct 14;21(38):10783-9.
- [58] Tovo PA, Calitri C, Scolfaro C, Gabiano C, Garazzino S. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World journal of gastroenterology*. 2016 Jan 28;22(4):1382-92.

- [59] Wirth S, Kelly D, Sokal E, Socha P, Mieli-Vergani G, Dhawan A, et al. Guidance for clinical trials for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011 Feb;52(2):233-7.
- [60] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir. 21. Mai 2015.
- [61] Roche Registration GmbH. Fachinformation Pegasys® 90/135/180 Mikrogramm Fertigspritze und 135/180 Mikrogramm Fertigen (Peginterferon alfa-2a). Stand der Information: März 2018.
- [62] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation PegIntron® 50 µg/80 µg/100 µg/120 µg/150 µg Clearclick® Fertigen (Peginterferon alfa-2b). Stand der Information: Juli 2015.
- [63] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Sovaldi (Sofosbuvir). Stand der Information: Juni 2020.
- [64] Vescovo T, Refolo G, Vitagliano G, Fimia GM, Piacentini M. Molecular mechanisms of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016 Oct;22(10):853-61.
- [65] Wirth S. Current treatment options and response rates in children with chronic hepatitis C. *World journal of gastroenterology*. 2012 Jan 14;18(2):99-104.
- [66] Gemeinsamer Bundesausschuss. Pressemitteilung Nr. 32. Frühe Nutzenbewertung: Beträchtlicher Zusatznutzen für Wirkstoff gegen chronische Hepatitis C. 2014.
- [67] Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*. 2006 Oct;94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

³⁰ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***LDV/SOF***

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zbAM unter der Fragestellung, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-51, Tabelle 4-52 und Tabelle 4-53 dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	6. Mai 2020
Zeitsegment	1947 bis 2020, 5. Mai
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [67]

Tabelle 4-51 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 6. Mai 2020

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic hepatitis C/ or exp hepatitis C/ or exp hepatitis non A non B/	116.745
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	179.839
3	1 or 2	180.962
4	exp ledipasvir plus sofosbuvir/ or exp ledipasvir/	4.508
5	((ledipasvir* and sofosbuvir*) or (sofosbuvir* and ledipasvir*) or (LDV* and SOF*) or (SOF* and LDV*)).mp.	4.903
6	("ledipasvir*/sofosbuvir*" or "sofosbuvir*/ledipasvir*" or "LDV*/SOF*" or "SOF*/LDV*").mp.	2.340
7	(ledipasvir* or LDV* or harvoni* or GS5885* or GS-5885* or 1256388-51-8).mp. or 1256388-51-8.rn.	6.330
8	4 or 5 or 6 or 7	6.330
9	3 and 8	4.946
10	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1.807.919
11	9 and 10	378

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	6. Mai 2020
Zeitsegment	1946 bis 2020, 5. Mai
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (modifiziert) [67]

Tabelle 4-52 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis heute:
6. Mai 2020

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or exp Hepatitis C, Chronic/	63.337
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	104.832
3	1 or 2	104.832
4	((ledipasvir* and sofosbuvir*) or (sofosbuvir* and ledipasvir*) or (LDV* and SOF*) or (SOF* and LDV*)).mp.	1.065
5	("ledipasvir*/sofosbuvir*" or "sofosbuvir*/ledipasvir*" or "LDV*/SOF*" or "SOF*/LDV*").mp.	724
6	(ledipasvir* or LDV* or harvoni* or GS5885* or GS-5885* or 1256388-51-8).mp. or 1256388-51-8.rn.	2.099
7	4 or 5 or 6	2.099
8	3 and 7	1.063
9	randomi#ed controlled trial.pt. or (randomi#ed or placebo).mp.	932.669
10	8 and 9	70

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	6. Mai 2020
Zeitsegment	März 2020
Suchfilter	kein Filter

Tabelle 4-53 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 6. Mai 2020

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C, Chronic/ or exp Hepatitis C/	3.293
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	10.718
3	1 or 2	10.718
4	((ledipasvir* and sofosbuvir*) or (sofosbuvir* and ledipasvir*) or (LDV* and SOF*) or (SOF* and LDV*)).mp.	4.02
5	("ledipasvir*/sofosbuvir*" or "sofosbuvir*/ledipasvir*" or "LDV*/SOF*" or "SOF*/LDV*").mp.	348
6	(ledipasvir* or LDV* or harvoni* or GS5885* or GS-5885* or 1256388-51-8).mp.	479
7	4 or 5 or 6	479
8	3 and 7	425

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen***LDV/SOF***

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zbAM unter der Fragestellung, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-54, Tabelle 4-55 und Tabelle 4-56 dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.2.3.1.2 durchgeführt.

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	6. Mai 2020
Zeitsegment	1947 bis 2020, 5. Mai
Suchfilter	Kein Filter

Tabelle 4-54 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute:
6. Mai 2020

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic hepatitis C/ or exp hepatitis C/ or exp hepatitis non A non B/	116.745
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	179.839
3	1 or 2	180.962
4	exp ledipasvir plus sofosbuvir/ or exp ledipasvir/	4.508
5	((ledipasvir* and sofosbuvir*) or (sofosbuvir* and ledipasvir*) or (LDV* and SOF*) or (SOF* and LDV*)).mp.	4.903
6	("ledipasvir*/sofosbuvir*" or "sofosbuvir*/ledipasvir*" or "LDV*/SOF*" or "SOF*/LDV*").mp.	2.340
7	(ledipasvir* or LDV* or harvoni* or GS5885* or GS-5885* or 1256388-51-8).mp. or 1256388-51-8.rn.	6.330
8	4 or 5 or 6 or 7	6.330
9	3 and 8	4.946

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	6. Mai 2020
Zeitsegment	1946 bis 2020, 5. Mai
Suchfilter	Kein Filter

Tabelle 4-55 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis heute:

6. Mai 2020

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or exp Hepatitis C, Chronic/	63.337
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	104.832
3	1 or 2	104.832
4	((ledipasvir* and sofosbuvir*) or (sofosbuvir* and ledipasvir*) or (LDV* and SOF*) or (SOF* and LDV*)).mp.	1.065
5	("ledipasvir*/sofosbuvir*" or "sofosbuvir*/ledipasvir*" or "LDV*/SOF*" or "SOF*/LDV*").mp.	724
6	(ledipasvir* or LDV* or harvoni* or GS5885* or GS-5885* or 1256388-51-8).mp. or 1256388-51-8.rn.	2.099
7	4 or 5 or 6	2.099
8	3 and 7	1.063

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2020; EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to May 1, 2020; EBM Reviews – Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016; EBM Reviews – Health Technology Assessment 4th Quarter 2016; EBM Reviews – NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	6. Mai 2020
Suchfilter	kein Filter

Tabelle 4-56 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 6. Mai 2020

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C, Chronic/ or exp Hepatitis C/	3.593
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	11.635
3	1 or 2	11.635
4	((ledipasvir* and sofosbuvir*) or (sofosbuvir* and ledipasvir*) or (LDV* and SOF*) or (SOF* and LDV*)).mp.	415
5	("ledipasvir*/sofosbuvir*" or "sofosbuvir*/ledipasvir*" or "LDV*/SOF*" or "SOF*/LDV*").mp.	356
6	(ledipasvir* or LDV* or harvoni* or GS5885* or GS-5885* or 1256388-51-8).mp.	492
7	4 or 5 or 6	492
8	3 and 7	436

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche nach registrierten Studien mit dem zbAM LDV/SOF erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert. Die Suche in dem Portal clinicaltrials.gov wurde über die Advanced Search-Funktion durchgeführt.

LDV/SOF

Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	6. Mai 2020
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND Ledipasvir OR LDV OR Harvoni OR GS-5885 OR GS5885 OR SOF/LDV OR LDV/SOF OR Ledipasvir/Sofosbuvir OR Sofosbuvir/Ledipasvir [Intervention] AND HCV OR CHC OR Hepatitis [Condition]
Treffer	135

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	6. Mai 2020
Suchstrategie	Ledipasvir OR LDV OR Harvoni OR (GS-5885) OR (1256388-51-8) [search query]
Treffer	33

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	6. Mai 2020
Suchstrategie	Ledipasvir OR LDV OR Harvoni OR GS-5885 OR 1256388-51-8 [Intervention]
Treffer	248 Treffer aus 181 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen***LDV/SOF***

Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.2.3.1.3 durchgeführt.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	6. Mai 2020
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND Ledipasvir OR LDV OR Harvoni OR GS-5885 OR GS5885 OR SOF/LDV OR LDV/SOF OR Ledipasvir/Sofosbuvir OR Sofosbuvir/Ledipasvir [Intervention] AND HCV OR CHC OR Hepatitis [Condition]
Treffer	135

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	6. Mai 2020
Suchstrategie	Ledipasvir OR LDV OR Harvoni OR (GS-5885) OR (1256388-51-8) [search query]
Treffer	33

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	6. Mai 2020
Suchstrategie	Ledipasvir OR LDV OR Harvoni OR GS-5885 OR 1256388-51-8 [Intervention]
Treffer	248 Treffer aus 181 Studien

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Quelle	Ausschlussgrund
(1)	. 2019. Impact of new direct-acting antiviral drugs on hepatitis C virus-related decompensated liver cirrhosis. European journal of gastroenterology & hepatology, 31(1): 53-58	A1 Falsche Population
(2)	Carrieri, M. P.; Protopopescu, C.; Younossi, Z.; Vilotitch, A.; Fontaine, H.; Petrov-Sanchez, V.; Marcellin, F.; Carrat, F.; Hezode, C.; Bourliere, M. Group, C. S.. 2017. Health-Related Quality of Life in Chronic HCV-Infected Patients Switching to Pegylated-Interferon-Free Regimens (ANRS CO20 CUPIC Cohort Study and SIRIUS Trial). The Patient: Patient-Centered Outcomes Research, 10(5): 605-614	A1 Falsche Population
(3)	Gentil, M. A.; Gonzalez-Corvillo, C.; Perello, M.; Zarraga, S.; Jimenez-Martin, C.; Lauzurica, L. R.; Alonso, A.; Franco, A.; Hernandez-Marrero, D. Sanchez-Fructuoso, A.. 2016. Hepatitis C Treatment With Direct-Acting Antivirals in Kidney Transplant: preliminary Results From a Multicenter Study. Transplantation proceedings, 48(9): 2944-2946	A1 Falsche Population
(4)	Hagiwara, S.; Nishida, N.; Watanabe, T.; Sakurai, T.; Ida, H.; Minami, Y.; Takita, M.; Minami, T.; Iwanishi, M.; Chishina, H.; Ueshima, K.; Komeda, Y.; Arizumi, T. Kudo, M.. 2017. Outcome of Combination Therapy with Sofosbuvir and Ledipasvir for Chronic Type C Liver Disease. Oncology (switzerland), 92(1 Supplement 1): 3-9	A1 Falsche Population
(5)	Ingiliz, P.; Christensen, S.; Kimhofer, T.; Hueppe, D.; Lutz, T.; Schewe, K.; Busch, H.; Schmutz, G.; Wehmeyer, M. H.; Boesecke, C.; Simon, K. G.; Berger, F.; Rockstroh, J. K.; Zur Wiesch, J. S.; Baumgarten, A. Mauss, S.. 2016. Sofosbuvir and Ledipasvir for 8 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in HCV-Monoinfected and HIV-HCV-Coinfected Individuals: results from the German Hepatitis C Cohort (GECCO-01). Clinical infectious diseases, 63(10): 1320-1324	A1 Falsche Population
(6)	Jakobsen, J. C.; Nielsen, E. E.; Koretz, R. L. Gluud, C.. 2018. Do direct acting antivirals cure chronic hepatitis C?. BMJ (Online), 361 (no pagination)(k1382)	A5 Falscher Studientyp
(7)	Ji, D.; Chen, G. F.; Wang, C.; Wang, Y. D.; Shao, Q.; Li, B.; Zhao, J.; You, S. L.; Hu, J. H.; Liu, J. L.; Niu, X. X.; Chen, J.; Lu, L.; Wu, V. Lau, G.. 2016. Twelve-week ribavirin-free direct-acting antivirals for treatment-experienced Chinese with HCV genotype 1b infection including cirrhotic patients. Hepatology international, 10(5): 789-798	A1 Falsche Population
(8)	Mangia, A.; Sarli, R.; Gamberini, R.; Piga, A.; Cenderello, G.; Piazzolla, V.; Santoro, R.; Caruso, V.; Quarta, A.; Ganga, R.; Copetti, M. Forni, G.. 2017. Randomised clinical trial: sofosbuvir and ledipasvir in patients with transfusion-dependent thalassaemia and HCV genotype 1 or 4 infection. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 46(4): 424-431	A1 Falsche Population
(9)	Sise, M. E.. 2017. Kidney transplant recipients with hepatitis C virus experienced 100% sustained virologic response at 12 weeks when treated with sofosbuvir-ledipasvir. Hepatology, 66(4): 1335-1337	A5 Falscher Studientyp

#	Quelle	Ausschlussgrund
(10)	Solund, C.; Andersen, E. S.; Mossner, B.; Laursen, A. L.; Roge, B. T.; Kjaer, M. S.; Gerstoft, J.; Christensen, P. B.; Pedersen, M. S.; Schonning, K.; Fahnoe, U.; Bukh, J. Weis, N.. 2018. Outcome and adverse events in patients with chronic hepatitis C treated with direct-acting antivirals: A clinical randomized study. <i>European Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> , 30(10): 1177-1186	A1 Falsche Population
(11)	Younossi, Z. M.; Stepanova, M.; Pol, S.; Bronowicki, J. P.; Carrieri, M. P. Bourliere, M.. 2016. The impact of ledipasvir/sofosbuvir on patient-reported outcomes in cirrhotic patients with chronic hepatitis C: The sirius study. <i>Liver International</i> , 36(1): 42-48	A1 Falsche Population

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

#	Quelle	Ausschlussgrund
(1)	. 2018. French Patients with Hepatitis C Treated with Direct-Acting Antiviral Combinations: the Effect on Patient-Reported Outcomes. <i>Value in health</i> ,	A1 Falsche Population
(2)	. 2019. Impact of new direct-acting antiviral drugs on hepatitis C virus-related decompensated liver cirrhosis. <i>European journal of gastroenterology & hepatology</i> , 31(1): 53-58	A1 Falsche Population
(3)	Abd Alla, M. D. A.; El Awady, M. K.; Dawood, R. M.; Elhawary, M. A.; Al-Azhari, S. S. Galal, A. G. M.. 2018. Hepatitis C virus serologic relapse after treatment with direct-acting antivirals is dependent on viral RNA levels in peripheral blood mononuclear cells and the grade of liver cirrhosis. <i>Archives of Virology</i> , 163(10): 2765-2774	A1 Falsche Population
(4)	Abd Alla, M. D. A.; El Awady, M. K.; Dawood, R. M.; Elhawary, M. A.; Al-Azhari, S. S. Galal, A. S. G. M.. 2018. Hepatitis C virus serologic relapse after treatment with direct-acting antivirals is dependent on viral RNA levels in peripheral blood mononuclear cells and the grade of liver cirrhosis. <i>Archives of virology</i> , 163(10): 2765-2774	A1 Falsche Population
(5)	Abdel Alem, S.; Elsharkawy, A.; Fouad, R.; Adel, E.; Abdellatif, Z.; Musa, S.; Nagy, A.; Hussein, M. S.; Yosry, A. Esmat, G.. 2017. Improvement of glycemic state among responders to Sofosbuvir-based treatment regimens: Single center experience. <i>Journal of Medical Virology</i> , 89(12): 2181-2187	A5 Falscher Studientyp
(6)	Adinolfi, L. E.; Nevola, R.; Guerrera, B.; D'Alterio, G.; Marrone, A.; Giordano, M. Rinaldi, L.. 2018. Hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatments and impact on insulin resistance in chronic hepatitis C patients. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)</i> , 33(7): 1379-1382	A1 Falsche Population
(7)	Akin, M.; Buldukoglu, O. C.; Adanir, H.; Suleymanlar, I.; Dincer, D. Yildirim, B.. 2018. Effectiveness and safety of sofosbuvir/ledipasvir +/- ribavirin treatment in liver and/or renal transplant patients with chronic hepatitis C: A single-center experience. <i>SAGE Open Medicine</i> , 6(no pagination)	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(8)	Akuta, N.; Sezaki, H.; Suzuki, F.; Fujiyama, S.; Kawamura, Y.; Hosaka, T.; Kobayashi, M.; Kobayashi, M.; Saitoh, S.; Suzuki, Y.; Arase, Y.; Ikeda, K. Kumada, H.. 2017. Ledipasvir plus sofosbuvir as salvage therapy for HCV genotype 1 failures to prior NS5A inhibitors regimens. <i>Journal of Medical Virology</i> , 89(7): 1248-1254	A1 Falsche Population
(9)	Akuta, N.; Sezaki, H.; Suzuki, F.; Fujiyama, S.; Kawamura, Y.; Hosaka, T.; Kobayashi, M.; Kobayashi, M.; Saitoh, S.; Suzuki, Y.; Arase, Y.; Ikeda, K. Kumada, H.. 2017. Retreatment efficacy and predictors of ledipasvir plus sofosbuvir to HCV genotype 1 in Japan. <i>Journal of Medical Virology</i> , 89(2): 284-290	A1 Falsche Population
(10)	Al-Kaaby, B. A. Al-Ethawi, A. E. S.. 2018. The effectiveness of oral antiviral (Sofosbuvir/Ledipasvir) in treating children with HCV infection. <i>Pakistan Journal of Medical Sciences</i> , 34(6): 1353-1356	A1 Falsche Population
(11)	Alkaaby, B. A. Al-Ethawi, A. E.. 2018. The effectiveness of oral antiviral (Sofosbuvir/Ledipasvir) in treating children with HCV infection. <i>Pakistan Journal of Medical Sciences</i> , 34(6): 1353-1356	A1 Falsche Population
(12)	Andres, J.; Lott, S. Qureshi, K.. 2018. Eight-week outcomes of ledipasvir/sofosbuvir in noncirrhotic treatment-naïve patients with hepatitis C: Analysis of pharmacy-based data. <i>Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy</i> , 24(1): 23-28	A1 Falsche Population
(13)	Antonini, T. M.; Coilly, A.; Rossignol, E.; Fougerou-Leurent, C.; Dumortier, J.; Leroy, V.; Veislinger, A.; Radenne, S.; Botta-Fridlund, D.; Durand, F.; Houssel-Debry, P.; Kamar, N.; Canva, V.; Perre, P.; De Ledinghen, V.; Rohel, A.; Diallo, A.; Taburet, A. M.; Samuel, D.; Pageaux, G. P. Duclos-Vallee, J. C.. 2018. Sofosbuvir-Based Regimens in HIV/HCV Coinfected Patients after Liver Transplantation: Results from the ANRS CO23 CUPILT Study. <i>Transplantation</i> , 102(1): 119-126	A1 Falsche Population
(14)	Arias, A.; Aguilera, A.; Soriano, V.; Benitez-Gutierrez, L.; Lledo, G.; Navarro, D.; Trevino, A.; Otero, E.; Pena, J. M.; Cuervas-Mons, V. De Mendoza, C.. 2017. Rate and predictors of treatment failure to all-oral HCV regimens outside clinical trials. <i>Antiviral Therapy</i> , 22(4): 307-312	A5 Falscher Studientyp
(15)	Attia, D.; Deterding, K.; Cornberg, J.; Gebel, M. J.; Cornberg, M.; Manns, M. P.; Wedemeyer, H. Potthoff, A.. 2019. Different kinetics of liver stiffness using shear wave elastography in patients with chronic hepatitis C infection treated with interferon-free regimens. <i>European Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> , 31(1): 67-74	A1 Falsche Population
(16)	Babatin, M. A.; AlGhamdi, A. S.; Assiri, A. M.; AlBiladi, H.; AlOthmani, H. S.; Mogharbel, M. H.; Mahallawi, W.; Asselah, T. Sanai, F. M.. 2019. Treatment efficacy of ledipasvir/sofosbuvir for 8 weeks in non-cirrhotic chronic hepatitis C genotype 4 patients. <i>Saudi Journal of Gastroenterology</i> , 25(1): 55-60	A1 Falsche Population
(17)	Babatin, M.; Alghamdi, A.; Assiri, A.; Albiladi, H.; Alothmani, H.; Mogharbel, M.; Mahallawi, W.; Asselah, T. Sanai, F.. 2019. Treatment efficacy of ledipasvir/sofosbuvir for 8 weeks in non-cirrhotic chronic hepatitis C genotype 4 patients. <i>Saudi Journal of Gastroenterology</i> , 25(1): 55-60	A1 Falsche Population
(18)	Bach, T. A. Zaiken, K.. 2017. Outcomes of treatment with direct-acting antivirals for infection with hepatitis C virus genotypes 1-4 in an ambulatory care setting. <i>American Journal of Health-System Pharmacy</i> , 74(5 Supplement 1): S1-S9	A5 Falscher Studientyp
(19)	Backus, L. I.; Belperio, P. S.; Shahoumian, T. A. Mole, L. A.. 2019. Impact of Sustained Virologic Response with Direct-Acting Antiviral Treatment on Mortality in Patients with Advanced Liver Disease. <i>Hepatology</i> , 69(2): 487-497	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(20)	Barone, M.; Iannone, A.; Shahini, E.; Ippolito, A. M.; Brancaccio, G.; Morisco, F.; Milella, M.; Messina, V.; Smedile, A.; Conti, F.; Gatti, P.; Santantonio, T.; Tundo, P.; Lauletta, G.; Napoli, N.; Masetti, C.; Termitte, A. P.; Francavilla, R.; Di Leo, A.; Pesce, F. Andriulli, A.. 2018. A different perspective on sofosbuvir-ledipasvir treatment of patients with HCV genotype 1b cirrhosis: The ital-c network study. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , 25(1): 56-62	A5 Falscher Studientyp
(21)	Beinhardt, S.; Al Zoairy, R.; Ferenci, P.; Kozbial, K.; Freissmuth, C.; Stern, R.; Stattermayer, A. F.; Stauber, R.; Strasser, M.; Zoller, H.; Watschinger, B.; Schmidt, A.; Trauner, M.; Hofer, H. Maieron, A.. 2016. DAA-based antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C in the pre- and postkidney transplantation setting. <i>Transplant International</i> .	A1 Falsche Population
(22)	Beinhardt, S.; Al-Zoairy, R.; Kozbial, K.; Stattermayer, A. F.; Maieron, A.; Stauber, R.; Strasser, M.; Zoller, H.; Graziadei, I.; Rasoul-Rockenschaub, S.; Trauner, M.; Ferenci, P. Hofer, H.. 2018. Long-term follow-up of ribavirin-free DAA-based treatment in HCV recurrence after orthotopic liver transplantation. <i>Liver International</i> , 38(7): 1188-1197	A1 Falsche Population
(23)	Belli, L. S.; Berenguer, M.; Cortesi, P. A.; Strazzabosco, M.; Rockenschaub, S. R.; Martini, S.; Morelli, C.; Donato, F.; Volpes, R.; Pageaux, G. P.; Coilly, A.; Fagioli, S.; Amaddeo, G.; Perricone, G.; Vinaixa, C.; Berlakovich, G.; Facchetti, R.; Polak, W.; Muiesan, P. Duvoux, C.. 2016. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. <i>Journal of Hepatology</i> , 65(3): 524-531	A1 Falsche Population
(24)	Benhammou, J. N.; Dong, T. S.; May, F. P.; Kawamoto, J.; Dixit, R.; Jackson, S.; Dixit, V.; Bhattacharya, D.; Han, S. B. Pisegna, J. R.. 2018. Race affects SVR12 in a large and ethnically diverse hepatitis C-infected patient population following treatment with direct-acting antivirals: Analysis of a single-center Department of Veterans Affairs cohort. <i>Pharmacology Research and Perspectives</i> , 6 (2) (no pagination)(e00379)	A5 Falscher Studientyp
(25)	Bernuth, S.; Grimm, D.; Vollmar, J.; Darstein, F.; Mittler, J.; Heise, M.; Hoppe-Lotichius, M.; Galle, P. R.; Lang, H. Zimmermann, T.. 2017. Efficacy and safety of direct-acting antiviral therapy in previous hard-to-treat patients with recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation: A real-world cohort. <i>Drug Design, Development and Therapy</i> , 11: 2131-2138	A1 Falsche Population
(26)	Beste, L. A.; Green, P. K.; Berry, K.; Kogut, M. J.; Allison, S. K. Ioannou, G. N.. 2017. Effectiveness of hepatitis C antiviral treatment in a USA cohort of veteran patients with hepatocellular carcinoma. <i>Journal of Hepatology</i> , 67(1): 32-39	A1 Falsche Population
(27)	Boglione, L.; Mornese Pinna, S.; De Nicolo, A.; Cusato, J.; Cariti, G.; Di Perri, G. D'Avolio, A.. 2017. Treatment with direct-acting antiviral agents of hepatitis C virus infection in injecting drug users: A prospective study. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , 24(10): 850-857	A1 Falsche Population
(28)	Bruno, G.; Saracino, A.; Scudeller, L.; Fabrizio, C.; Dell'Acqua, R.; Milano, E.; Milella, M.; Ladisa, N.; Monno, L. Angarano, G.. 2017. HCV mono-infected and HIV/HCV co-infected individuals treated with direct-acting antivirals: to what extent do they differ?. <i>International Journal of Infectious Diseases</i> , 62: 64-71	A1 Falsche Population
(29)	Buggisch, P.; Wursthorn, K.; Stoehr, A.; Atanasov, P. K.; Supiot, R.; Lee, J.; Ting, J. Petersen, J.. 2019. Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir and ledipasvir/ sofosbuvir hepatitis C treatment in a single centre in Germany. <i>PLoS ONE</i> , 14 (4) (no pagination)(e0214795)	A5 Falscher Studientyp
(30)	Bunchorntavakul, C. Reddy, K. R.. 2018. HCV Therapy in Decompensated Cirrhosis before or after Liver Transplantation: A Paradoxical Quandary. <i>American Journal of Gastroenterology</i> , 113(4): 449-452	A7 Falscher Publikationstyp

#	Quelle	Ausschlussgrund
(31)	Butt, A. A.; Ren, Y.; Marks, K.; Shaikh, O. S.Sherman, K. E.. 2017. Do directly acting antiviral agents for HCV increase the risk of hepatic decompensation and decline in renal function? Results from ERCHIVES. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> , 45(1): 150-159	A1 Falsche Population
(32)	Butt, A. A.; Yan, P.; Marks, K.; Shaikh, O. S.Sherman, K. E.. 2016. Adding ribavirin to newer DAA regimens does not affect SVR rates in HCV genotype 1 infected persons: results from ERCHIVES. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> , 44(7): 728-737	A1 Falsche Population
(33)	Butt, A. A.; Yan, P.; Shaikh, O. S.; Chung, R. T.Sherman, K. E.. 2016. Treatment adherence and virological response rates in hepatitis C virus infected persons treated with sofosbuvir-based regimens: results from ERCHIVES. <i>Liver International</i> , 36(9): 1275-1283	A1 Falsche Population
(34)	Cacciola, I.; Borgia, F.; Filomia, R.; Pitrone, C.; Franze, M. S.; Alibrandi, A.; Squadrito, G.; Guarneri, C.; Papaianni, V.; Cannavo, S. P.Raimondo, G.. 2020. Outcome of cutaneous psoriasis in hepatitis C virus-infected patients treated with Direct-Acting Antiviral therapy. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , 27(3): 333-337	A1 Falsche Population
(35)	Cacoub, P.; Bourliere, M.; Asselah, T.; De Ledinghen, V.; Mathurin, P.; Hezode, C.; Henry, L.; Stepanova, M.Younossi, Z. M.. 2018. French Patients with Hepatitis C Treated with Direct-Acting Antiviral Combinations: The Effect on Patient-Reported Outcomes. <i>Value in Health</i> , 21(10): 1218-1225	A1 Falsche Population
(36)	Cacoub, P.; Si Ahmed, S. N.; Ferfar, Y.; Pol, S.; Thabut, D.; Hezode, C.; Alric, L.; Comarmond, C.; Ragab, G.; Quartuccio, L.; Hegazy, M.; Poynard, T.; Resche Rigon, M.Saadoun, D.. 2019. Long-term Efficacy of Interferon-Free Antiviral Treatment Regimens in Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Vasculitis. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> , 17(3): 518-526	A1 Falsche Population
(37)	Calleja, J. L.; Crespo, J.; Rincon, D.; Ruiz-Antoran, B.; Fernandez, I.; Perello, C.; Gea, F.; Lens, S.; Garcia-Samaniego, J.; Sacristan, B.; Garcia-Eliz, M.; Llerena, S.; Pascasio, J. M.; Turnes, J.; Torras, X.; Morillas, R. M.; Llaneras, J.; Serra, M. A.; Diago, M.; Rodriguez, C. F.; Ampuero, J.; Jorquera, F.; Simon, M. A.; Arenas, J.; Navascues, C. A.; Banares, R.; Munoz, R.; Albillos, A.Marino, Z.. 2017. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. <i>Journal of Hepatology</i> , 66(6): 1138-1148	A5 Falscher Studientyp
(38)	Campello, E.; Radu, C. M.; Zanetto, A.; Bulato, C.; Shalaby, S.; Spiezia, L.; Franceschet, E.; Burra, P.; Russo, F. P.Simioni, P.. 2020. Changes in plasma circulating microvesicles in patients with HCV-related cirrhosis after treatment with direct-acting antivirals. <i>Liver International</i> , 40(4): 913-920	A1 Falsche Population
(39)	Campos-Varela, I.; Agudelo, E. Z.Terrault, N. A.. 2018. Outcomes of antiviral treatment in hepatitis C virus liver transplant patients off immunosuppression in the direct acting antivirals era: A case series. <i>Clinical Transplantation</i> , 32 (7) (no pagination)(e13303)	A1 Falsche Population
(40)	Carvalho, J. R.; Velosa, J.Serejo, F.. 2018. Lipids, glucose and iron metabolic alterations in chronic hepatitis C after viral eradication-comparison of the new direct-acting antiviral agents with the old regimens. <i>Scandinavian Journal of Gastroenterology</i> , 53(7): 857-863	A1 Falsche Population
(41)	Cash, J.; Skinner, A.; Cash, S.; Jones, A.; Waters, B.Skinner, R. B., Jr.. 2019. Blistering Disease During the Treatment of Chronic Hepatitis C With Ledipasvir/Sofosbuvir. <i>Federal Practitioner</i> , 36(Suppl 2): S11-S13	A5 Falscher Studientyp
(42)	Cavoli, G. L.; Schillaci, O.; Zagarrigo, C.; Servillo, F.; Li Cavoli, T. V.; Palmeri, M.Rotolo, U.. 2018. The Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Therapy in Patients on Long-term Hemodialysis with Hepatitis C Virus Infection. <i>Indian Journal of Nephrology</i> , 28(2): 175-176	A5 Falscher Studientyp

#	Quelle	Ausschlussgrund
(43)	Chan, J.; Gogela, N.; Zheng, H.; Lammert, S.; Ajayi, T.; Fricker, Z.; Kim, A. Y.; Robbins, G. K.Chung, R. T.. 2018. Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic HCV Infection Results in Liver Stiffness Regression Over 12 Months Post-treatment. <i>Digestive Diseases and Sciences</i> , 63(2): 486-492	A5 Falscher Studientyp
(44)	Chaudhury, C. S.; Sheehan, J.; Chairez, C.; Akoth, E.; Gross, C.; Silk, R.; Kattakuzhy, S.; Rosenthal, E.; Kottlilil, S.; Masur, H.Hadigan, C.. 2018. No improvement in hemoglobin A1c following hepatic C viral clearance in patients with and without HIV. <i>Journal of Infectious Diseases</i> , 217(1): 47-50	A1 Falsche Population
(45)	Chen, J. J.; Lee, P. L.; Chiu, H. C.; Tung, H. D.; Chiu, Y. C.Cheng, P. N.. 2020. Real-world effectiveness and safety of ledipasvir/sofosbuvir for genotype 6 chronic hepatitis C patients in Taiwan. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)</i> , 35(3): 467-472	A1 Falsche Population
(46)	Chen, J.; Zhang, X.; Luo, H.; Wu, C.; Yu, M.; Liu, D.; Xi, H.; Zhou, Y.; An, Y.Xu, X.. 2017. Changes in renal function indices in cirrhotic chronic hepatitis C patients treated with sofosbuvir-containing regimens. <i>Oncotarget</i> , 8(53): 90916-90924	A1 Falsche Population
(47)	Cheung, M. C. M.; Walker, A. J.; Hudson, B. E.; Verma, S.; McLauchlan, J.; Mutimer, D. J.; Brown, A.; Gelson, W. T. H.; MacDonald, D. C.; Agarwal, K.; Foster, G. R.Irving, W. L.. 2016. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. <i>Journal of Hepatology</i> , 65(4): 741-747	A1 Falsche Population
(48)	Choudhary, N. S.; Saigal, S.; Gautam, D.; Saraf, N.; Rastogi, A.; Goja, S.; Bhangui, P.Soin, A. S.. 2018. Efficacy And Safety of Sofosbuvir Based Regimens For Treatment of Hepatitis C Recurrence After Living Donor Liver Transplantation: An Experience From India. <i>Journal of Clinical and Experimental Hepatology</i> , 8(2): 121-124	A1 Falsche Population
(49)	Chow, E.; Shahid, Z.; Smith, E. T.; Kamionek, M.Usmani, S. Z.. 2016. Successful Treatment of Hepatitis C Infection while Receiving Concurrent Chemotherapy for AL Amyloidosis. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> , 16(4): 237-239	A5 Falscher Studientyp
(50)	Ciancio, A.; Bosio, R.; Bo, S.; Pellegrini, M.; Sacco, M.; Vogliotti, E.; Fassio, G.; Bianco Mauthe Degerfeld, A. G. F.; Gallo, M.; Giordanino, C.; Terzi di Bergamo, L.; Ribaldone, D.; Bugianesi, E.; Smedile, A.; Rizzetto, M.Saracco, G. M.. 2018. Significant improvement of glycemic control in diabetic patients with HCV infection responding to direct-acting antiviral agents. <i>Journal of Medical Virology</i> , 90(2): 320-327	A1 Falsche Population
(51)	Coffin, P. O.; Santos, G. M.; Behar, E.; Hern, J.; Walker, J.; Matheson, T.; Kinnard, E. N.; Silvis, J.; Vittinghoff, E.; Fox, R.Page, K.. 2019. Randomized feasibility trial of directly observed versus unobserved hepatitis C treatment with ledipasvir-sofosbuvir among people who inject drugs. <i>PLoS ONE</i> , 14 (6) (no pagination)(e0217471)	A1 Falsche Population
(52)	Corma-Gomez, A.; Macias, J.; Merino Munoz, D.; Tellez, F.; Granados, R.; Morano, L. E.; De Los Santos Gil, I.; Vera-Mendez, F. J.; Collado, A.; Palacios, R.Pineda, J. A.. 2019. Higher relapse rate among HIV/HCV-coinfected patients receiving sofosbuvir/ledipasvir for 8 vs 12 weeks. <i>Journal of Infection</i> , 79(1): 30-35	A1 Falsche Population
(53)	Crespo, G.; Trota, N.; Londono, M. C.; Mauro, E.; Baliellas, C.; Castells, L.; Castellote, J.; Tort, J.; Forns, X.Navasa, M.. 2018. The efficacy of direct anti-HCV drugs improves early post-liver transplant survival and induces significant changes in waiting list composition. <i>Journal of Hepatology</i> , 69(1): 11-17	A1 Falsche Population
(54)	Cuadrado, A.; Llerena, S.; Cobo, C.; Pallas, J. R.; Mateo, M.; Cabezas, J.; Fortea, J. I.; Alvarez, S.; Pellon, R.; Crespo, J.; Echevarria, S.; Ayesa, R.; Setien, E.; Lopez-Hoyos, M.; Crespo-Facorro, B.; Agüero, J.; Chueca, N.; Garcia, F.; Calleja, J. L.Crespo, J.. 2018. Microenvironment Eradication of Hepatitis C: A Novel Treatment Paradigm. <i>American Journal of Gastroenterology</i> , 113(11): 1639-1648	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(55)	Cuadrado, A.; Llerena, S.; Cobo, C.; Pallas, J. R.; Mateo, M.; Cabezas, J.; Fortea, J. I.; Alvarez, S.; Pellon, R.; Echevarria, S.; Ayesa, R.; Setien, E.; Lopez-Hoyos, M.; Crespo-Facorro, B.; Agüero, J.; Chueca, N.; Garcia, F.; Calleja, J. L. Crespo, J.. 2018. Microenvironment Eradication of Hepatitis C: A Novel Treatment Paradigm. American Journal of Gastroenterology, 113(11): 1639-1648	A1 Falsche Population
(56)	de Avila, L.; Weinstein, A. A.; Estep, J. M.; Curry, M. P.; Golabi, P.; Escheik, C.; Birerdinc, A.; Stepanova, M.; Gerber, L. Younossi, Z. M.. 2019. Cytokine balance is restored as patient-reported outcomes improve in patients recovering from chronic hepatitis C. Liver International, 39(9): 1631-1640	A1 Falsche Population
(57)	Del Bello, A.; Abravanel, F.; Alric, L.; Lavayssiere, L.; Lhomme, S.; Belliere, J.; Izopet, J. Kamar, N.. 2019. No evidence of occult hepatitis C or E virus infections in liver-transplant patients with sustained virological response after therapy with direct acting agents. Transplant Infectious Disease, 21 (4) (no pagination)(e13093)	A1 Falsche Population
(58)	del Rio-Valencia, J. C.; Asensi-Diez, R.; Madera-Pajin, R.; Yunquera-Romero, L. Munoz-Castillo, I.. 2018. Interferon-free treatments in patients with hepatitis C genotype 3 infection in a tertiary hospital. Revista Espanola de Quimioterapia, 31(1): 35-42	A5 Falscher Studientyp
(59)	Dharancy, S.; Coilly, A.; Fougerou-Leurent, C.; Duvoux, C.; Kamar, N.; Leroy, V.; Tran, A.; Houssel-Debry, P.; Canva, V.; Moreno, C.; Conti, F.; Dumortier, J.; Di Martino, V.; Radenne, S.; De Ledinghen, V.; D'Alteroche, L.; Silvain, C.; Besch, C.; Perre, P.; Botta-Fridlund, D.; Francoz, C.; Habersetzer, F.; Montialoux, H.; Abergel, A.; Debette-Gratien, M.; Rohel, A.; Rossignol, E.; Samuel, D.; Duclos-Vallee, J. C. Pageaux, G. P.. 2017. Direct-acting antiviral agent-based regimen for HCV recurrence after combined liver-kidney transplantation: Results from the ANRS CO23 CUPILT study. American Journal of Transplantation, 17(11): 2869-2878	A1 Falsche Population
(60)	Doi, A.; Hikita, H.; Sakamori, R.; Tahata, Y.; Kai, Y.; Yamada, R.; Yakushijin, T.; Mita, E.; Ohkawa, K.; Imai, Y.; Furuta, K.; Kodama, T.; Tatsumi, T. Takehara, T.. 2018. Nonstructural protein 5A/P32 deletion after failure of ledipasvir/sofosbuvir in hepatitis C virus genotype 1b infection. Hepatology, 68(1): 380-383	A5 Falscher Studientyp
(61)	Doi, A.; Sakamori, R.; Tahata, Y.; Urabe, A.; Morishita, N.; Yamada, R.; Furuta, K.; Kodama, T.; Hikita, H.; Yakushijin, T.; Ohkawa, K.; Kaneko, A.; Imai, Y.; Tatsumi, T. Takehara, T.. 2017. Frequency of, and factors associated with, hepatitis B virus reactivation in hepatitis C patients treated with all-oral direct-acting antivirals: Analysis of a Japanese prospective cohort. Hepatology Research, 47(13): 1438-1444	A1 Falsche Population
(62)	Dolmazashvili, E.; Abutidze, A.; Chkhartishvili, N.; Karchava, M.; Sharvadze, L. Tsertsvadze, T.. 2017. Regression of liver fibrosis over a 24-week period after completing direct-acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C receiving care within the national hepatitis C elimination program in Georgia: Results of hepatology clinic HEPA experience. European Journal of Gastroenterology and Hepatology, 29(11): 1223-1230	A5 Falscher Studientyp
(63)	Eckhardt, B. J.; Scherer, M.; Winkelstein, E.; Marks, K. Edlin, B. R.. 2018. Hepatitis C treatment outcomes for people who inject drugs treated in an accessible care program located at a syringe service program. Open Forum Infectious Diseases, 5(4)	A1 Falsche Population
(64)	Economides, M. P.; Mahale, P.; Kyvernitakis, A.; Turturro, F.; Kantarjian, H.; Naing, A.; Hosry, J.; Shigle, T. L.; Kaseb, A. Torres, H. A.. 2016. Concomitant use of direct-acting antivirals and chemotherapy in hepatitis C virus-infected patients with cancer. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 44(11-12): 1235-1241	A5 Falscher Studientyp
(65)	Einberg, A. P. Fischler, B.. 2018. Successful antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection and severe associated disease. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics, 107(12): 2212-2213	A5 Falscher Studientyp

#	Quelle	Ausschlussgrund
(66)	El-Araby, H. A.; Behairy, B. E.; El-Guindi, M. A.; Adawy, N. M.; Allam, A. A.; Sira, A. M.; Khedr, M. A.; Elhenawy, I. A.; Sobhy, G. A.; Basiouny, H.; Salem, M. E.; Abdel-Aziz, S. A.; Fouad, O. A. Ayoub, B. A.. 2019. Generic sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of genotype 4 chronic hepatitis C in Egyptian children (9-12 years) and adolescents. <i>Hepatology International</i> , 13(6): 706-714	A5 Falscher Studientyp
(67)	El-Araby, H. A.; Behairy, B. E.; El-Guindi, M. A.; Adawy, N. M.; Allam, A. A.; Sira, A. M.; Khedr, M. A.; Elhenawy, I. A.; Sobhy, G. A.; Basiouny, H. E. D. M.; Salem, M. E.; Abdel-Aziz, S. A.; Fouad, O. A. Ayoub, B. A.. 2019. Generic sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of genotype 4 chronic hepatitis C in Egyptian children (9-12 years) and adolescents. <i>Hepatology International</i> , 13(6): 706-714	A5 Falscher Studientyp
(68)	Elmasry, S.; Wadhwa, S.; Bang, B. R.; Cook, L.; Chopra, S.; Kanel, G.; Kim, B.; Harper, T.; Feng, Z.; Jerome, K. R.; Kahn, J. A. Saito, T.. 2017. Detection of Occult Hepatitis C Virus Infection in Patients Who Achieved a Sustained Virologic Response to Direct-Acting Antiviral Agents for Recurrent Infection After Liver Transplantation. <i>Gastroenterology</i> , 152(3): 550-553.e8	A1 Falsche Population
(69)	El-Messidi, A.. 2019. Excerpts From the World Medical Literature: Obstetrics. <i>Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada</i> , 41(2): 149-151	A7 Falscher Publikationstyp
(70)	El-Shabrawi, M. H. F.; Kamal, N. M.; El-Khayat, H. R.; Kamal, E. M.; AbdElgawad, M. Yakoot, M.. 2018. A pilot single arm observational study of sofosbuvir/ledipasvir (200 + 45 mg) in 6- to 12- year old children. <i>Alimentary Pharmacology & Therapeutics</i> , 47(12): 1699-1704 ^a	A5 Falscher Studientyp
(71)	El-Shabrawi, M. H. F.; Kamal, N. M.; El-Khayat, H. R.; Kamal, E. M.; AbdElgawad, M. M. A. H. Yakoot, M.. 2018. A pilot single arm observational study of sofosbuvir/ledipasvir (200 + 45 mg) in 6- to 12- year old children. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> , 47(12): 1699-1704 ^a	A5 Falscher Studientyp
(72)	El-Shabrawi, M.; El-Baroudy, S.; Hassanin, F.; Behairy, A. S.; Yakoot, M. Ahmed, A.. 2020. Follow up of Chronic Pediatric Hepatitis C virus in a Low / Middle Income Country. <i>Acta Paediatrica</i> , 01: 01	A1 Falsche Population
(73)	Elshimi, E.; Morad, W. Mohamad, N. E.. 2019. Male Sexual Dysfunction Among Egyptian Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection Before and After Direct-Acting Antiviral Drugs. <i>Journal of Sexual Medicine</i> , 16(3): 402-409	A1 Falsche Population
(74)	Endo, D.; Satoh, K.; Shimada, N.; Hokari, A. Aizawa, Y.. 2017. Impact of interferon-free antiviral therapy on lipid profiles in patients with chronic hepatitis C genotype 1b. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , 23(13): 2355-2364	A5 Falscher Studientyp
(75)	Enomoto, M.; Ikura, Y.; Tamori, A.; Kozuka, R.; Motoyama, H.; Kawamura, E.; Hagihara, A.; Fujii, H.; Uchida-Kobayashi, S.; Morikawa, H.; Murakami, Y. Kawada, N.. 2018. Short-term histological evaluations after achieving a sustained virologic response to direct-acting antiviral treatment for chronic hepatitis C. <i>United European Gastroenterology Journal</i> , 6(9): 1391-1400	A1 Falsche Population
(76)	Esposito, I.; Benitez-Gutierrez, L.; Trevino, A.; Arias, A.; Citores, M. J.; Requena, S.; Soriano, V.; Cuervas-Mons, V. De Mendoza, C.. 2017. Impact of ITPA gene polymorphisms on the risk of ribavirin-induced haemolytic anaemia using interferon-free antivirals for chronic hepatitis C. <i>Antiviral Therapy</i> , 22(7): 571-575	A1 Falsche Population
(77)	Essa, M.; Sabry, A.; Abdelsameea, E.; Tharwa, E. S. Salama, M.. 2019. Impact of new direct-acting antiviral drugs on hepatitis C virus-related decompensated liver cirrhosis. <i>European Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> , 31(1): 53-58	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(78)	Fabbi, G.; Mastroiosa, I.; Vergori, A.; Timelli, L.; Lorenzini, P.; Zaccarelli, M.; Cicalini, S.; Bellagamba, R.; Plazzi, M. M.; Mazzotta, V.; Antinori, A. Ammassari, A.. 2018. Liver stiffness reduction and serum fibrosis score improvement in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients treated with direct-acting antivirals. <i>HIV Medicine</i> , 19(8): 578-584	A5 Falscher Studientyp
(79)	Fabrizi, F.; Aghemo, A.; Lampertico, P.; Fraquelli, M.; Cresseri, D.; Moroni, G.; Passerini, P.; Donato, F. M. Messa, P.. 2018. Immunosuppressive and antiviral treatment of hepatitis c virus-associated glomerular disease: A long-term follow-up. <i>International Journal of Artificial Organs</i> , 41(6): 306-318	A1 Falsche Population
(80)	Faisal, N.; Bilodeau, M.; Aljudaibi, B.; Hirsch, G.; Yoshida, E. M.; Hussaini, T.; Ghali, M. P.; Congly, S. E.; Ma, M. M.; Leonard, J.; Cooper, C.; Peltekian, K.; Renner, E. L. Lilly, L. B.. 2016. Sofosbuvir-based antiviral therapy is highly effective in recurrent hepatitis c in liver transplant recipients: Canadian multicenter real-life experience. <i>Transplantation</i> , 100(5): 1059-1065	A1 Falsche Population
(81)	Fernandez, I.; Munoz-Gomez, R.; Pascasio, J. M.; Baliellas, C.; Polanco, N.; Esforzado, N.; Arias, A.; Prieto, M.; Castells, L.; Cuervas-Mons, V.; Hernandez, O.; Crespo, J.; Calleja, J. L.; Forns, X. Londono, M. C.. 2017. Efficacy and tolerability of interferon-free antiviral therapy in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C. <i>Journal of Hepatology</i> , 66(4): 718-723	A5 Falscher Studientyp
(82)	Fernandez-Ruiz, M.; Polanco, N.; Garcia-Santiago, A.; Munoz, R.; Hernandez, A. M.; Gonzalez, E.; Mercado, V. R.; Fernandez, I.; Aguado, J. M.; Praga, M. Andres, A.. 2018. Impact of anti-HCV direct antiviral agents on graft function and immunosuppressive drug levels in kidney transplant recipients: a call to attention in the mid-term follow-up in a single-center cohort study. <i>Transplant International</i> , 31(8): 887-899	A1 Falsche Population
(83)	Foster, G. R.; Irving, W. L.; Cheung, M. C.; Walker, A. J.; Hudson, B. E.; Verma, S.; McLauchlan, J.; Mutimer, D. J.; Brown, A.; Gelson, W. T.; MacDonald, D. C.; Agarwal, K. Hcv Research, U. K.. 2016. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. <i>Journal of Hepatology</i> , 64(6): 1224-31	A5 Falscher Studientyp
(84)	Fouad, H. M.; Ahmed Mohamed, A.; Sabry, M.; Abdel Aziz, H.; Eysa, B. Rabea, M.. 2019. The Effectiveness of Ledipasvir/Sofosbuvir in Youth With Genotype 4 Hepatitis C Virus: A Single Egyptian Center Study. <i>The Pediatric infectious disease journal</i> , 38(1): 22-25	A5 Falscher Studientyp
(85)	Fouad, H. M.; Sabry, M. A.; Ahmed, A.; Hassany, M.; Al Soda, M. F. Abdel Aziz, H.. 2019. Generic Ledipasvir-Sofosbuvir Treatment for Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus Infection. <i>Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.</i> , 16	A1 Falsche Population
(86)	Gambato, M.; Canini, L.; Lens, S.; Graw, F.; Perpignan, E.; Londono, M. C.; Uprichard, S. L.; Marino, Z.; Reverter, E.; Bartres, C.; Gonzalez, P.; Pla, A.; Costa, J.; Burra, P.; Cotler, S. J.; Forns, X. Dahari, H.. 2019. Early HCV viral kinetics under DAAs may optimize duration of therapy in patients with compensated cirrhosis. <i>Liver International</i> , 39(5): 826-834	A1 Falsche Population
(87)	Gambato, M.; Perez-del-Pulgar, S.; Hedskog, C.; Svarovskia, E. S.; Brainard, D.; Denning, J.; Curry, M. P.; Charlton, M.; Caro-Perez, N.; Londono, M. C.; Koutsoudakis, G. Forns, X.. 2016. Hepatitis C Virus RNA Persists in Liver Explants of Most Patients Awaiting Liver Transplantation Treated With an Interferon-Free Regimen. <i>Gastroenterology</i> , 151(4): 633-636.e3	A1 Falsche Population
(88)	Gane, E. J.; Hyland, R. H.; An, D.; Svarovskaia, E. S.; Brainard, D. McHutchison, J. G.. 2016. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV infection in patients coinfected with HBV. <i>Antiviral Therapy</i> , 21(7): 605-609	A1 Falsche Population
(89)	Garcia-Agudo, R.; Aoufi-Rabih, S.; Salgueira-Lazo, M.; Gonzalez-Corvillo, C. Fabrizio, F.. 2018. Real-life' experience with direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus in end-stage renal disease. <i>International Journal of Artificial Organs</i> , 41(7): 363-370	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(90)	Gastaldi, G.; Gomes, D.; Schneiter, P.; Montet, X.; Tappy, L.; Clement, S.Negro, F.. 2019. Treatment with direct-acting antivirals improves peripheral insulin sensitivity in nondiabetic, lean chronic hepatitis C patients. PLoS ONE, 14 (6) (no pagination)(e0217751)	A1 Falsche Population
(91)	Gastaldi, G.; Gomes, D.; Schneiter, P.; Montet, X.; Tappy, L.; Clement, S.Negro, F.. 2019. Treatment with direct-acting antivirals improves peripheral insulin sensitivity in non-diabetic, lean chronic hepatitis C patients. PLoS ONE [Electronic Resource], 14(6): e0217751	A1 Falsche Population
(92)	Gayam, V.; Mandal, A. K.; Khalid, M.; Mukhtar, O.; Gill, A.; Garlapati, P.; Khalid, M.Mansour, M.. 2018. Sofosbuvir Based Regimens in the Treatment of Chronic Hepatitis C with Compensated Liver Cirrhosis in Community Care Setting. International Journal of Hepatology, 2018: 4136253	A5 Falscher Studientyp
(93)	Gentil, M. A.; Gonzalez-Corvillo, C.; Perello, M.; Zarraga, S.; Jimenez-Martin, C.; Lauzurica, L. R.; Alonso, A.; Franco, A.; Hernandez-Marrero, D.Sanchez-Fructuoso, A.. 2016. Hepatitis C Treatment With Direct-Acting Antivirals in Kidney Transplant: Preliminary Results From a Multicenter Study. Transplantation Proceedings, 48(9): 2944-2946	A5 Falscher Studientyp
(94)	Globeke, B.; Raschzok, N.; Teegen, E. M.; Pratschke, J.; Schott, E.Eurich, D.. 2017. Treatment of hepatitis C virus recurrence after transplantation with sofosbuvir/ledipasvir: The role of ribavirin. Transplant Infectious Disease, 19 (1) (no pagination)(e12647)	A1 Falsche Population
(95)	Golabi, P.; Elsheikh, E.; Karrar, A.; Estep, J. M.; Younossi, I.; Stepanova, M.; Gerber, L.Younossi, Z. M.. 2016. The levels of monoamine neurotransmitters and measures of mental and emotional health in HCV patients treated with ledipasvir (LDV) and sofosbuvir (SOF) with or without ribavirin (RBV). Medicine (United States), 95 (46) (no pagination)(e5066)	A5 Falscher Studientyp
(96)	Golden-Mason, L.; McMahan, R. H.; Kriss, M. S.; Kilgore, A. L.; Cheng, L.; Dran, R. J.; Wieland, A.Rosen, H. R.. 2018. Early and late changes in natural killer cells in response to ledipasvir/sofosbuvir treatment. Hepatology Communications, 2(4): 364-375	A1 Falsche Population
(97)	Gragnani, L.; Visentini, M.; Fognani, E.; Urraro, T.; De Santis, A.; Petracchia, L.; Perez, M.; Ceccotti, G.; Colantuono, S.; Mitrevski, M.; Stasi, C.; Del Padre, M.; Monti, M.; Gianni, E.; Pulsoni, A.; Fiorilli, M.; Casato, M.Zignego, A. L.. 2016. Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. Hepatology, 64(5): 1473-1482	A1 Falsche Population
(98)	Grottenthaler, J. M.; Werner, C. R.; Steurer, M.; Spengler, U.; Berg, T.; Engelmann, C.; Wedemeyer, H.; von Hahn, T.; Stremmel, W.; Pathil, A.; Seybold, U.; Schott, E.; Blessin, U.; Sarrazin, C.; Welker, M. W.; Harrer, E.; Scholten, S.; Hinterleitner, C.; Lauer, U. M.; Malek, N. P.Berg, C. P.. 2018. Successful direct acting antiviral (DAA) treatment of HCV/HIV-coinfected patients before and after liver transplantation. PLoS ONE, 13 (6) (no pagination)(e0197544.)	A1 Falsche Population
(99)	Hagiwara, S.; Nishida, N.; Watanabe, T.; Sakurai, T.; Ida, H.; Minami, Y.; Takita, M.; Minami, T.; Iwanishi, M.; Chishina, H.; Ueshima, K.; Komeda, Y.; Arizumi, T.Kudo, M.. 2016. Outcome of Combination Therapy with Sofosbuvir and Ledipasvir for Chronic Type C Liver Disease. Oncology, (pagination)	A1 Falsche Population
(100)	Hagiwara, S.; Nishida, N.; Watanabe, T.; Sakurai, T.; Ida, H.; Minami, Y.; Takita, M.; Minami, T.; Iwanishi, M.; Chishina, H.; Ueshima, K.; Komeda, Y.; Arizumi, T.Kudo, M.. 2017. Outcome of Combination Therapy with Sofosbuvir and Ledipasvir for Chronic Type C Liver Disease. Oncology (Switzerland), 92(1 Supplement 1): 3-9	A1 Falsche Population
(101)	Hahn, D.; Stokes, C. S.; Kaiser, R.; Meyer, M. R.; Lammert, F.Gruenhage, F.. 2018. Antidepressant effects of direct-acting antivirals against hepatitis C virus-Results from a pilot study. European Journal of Clinical Investigation, 48 (12) (no pagination)(e13024)	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(102)	Hayashi, K.; Ishigami, M.; Ishizu, Y.; Kuzuya, T.; Honda, T.; Kawashima, H.; Ishikawa, T.; Tachi, Y.; Hattori, M.; Katano, Y.; Goto, H. Hirooka, Y.. 2018. Comparison of direct sequencing and Invader assay for Y93H mutation and response to interferon-free therapy in hepatitis C virus genotype 1b. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)</i> , 33(1): 249-255	A1 Falsche Population
(103)	Herold, S. Freudenreich, O.. 2016. Hepatitis C Virus and Schizophrenia: Expanding the Role of the Community Psychiatrist. <i>Psychosomatics</i> , 57(6): 634-637	A5 Falscher Studientyp
(104)	Hlaing, N. K. T.; Mitrani, R. A.; Aung, S. T.; Phyoo, W. W.; Serper, M.; Kyaw, A. M. M.; Bwa, A. H.; Win, K. M. Reddy, K. R.. 2017. Safety and efficacy of sofosbuvir-based direct-acting antiviral regimens for hepatitis C virus genotypes 1-4 and 6 in Myanmar: Real-world experience. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , 24(11): 927-935	A1 Falsche Population
(105)	Hogan, J. J.; Lim, M. A.; Palmer, M. B.; Bloom, R. D.; Chung, R. T. Sise, M. E.. 2017. Development of proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. <i>Hepatology</i> , 66(2): 658-660	A5 Falscher Studientyp
(106)	Honma, Y.; Shibata, M.; Hayashi, T.; Kusanaga, M.; Ogino, N.; Minami, S.; Kumei, S.; Oe, S.; Miyagawa, K.; Senju, M.; Matsuoka, H.; Watanabe, T.; Hiura, M.; Abe, S. Harada, M.. 2019. Effect of direct-acting antivirals on platelet-associated immunoglobulin G and thrombocytopenia in hepatitis C virus-related chronic liver disease. <i>Liver International</i> , 39(9): 1641-1651	A1 Falsche Population
(107)	Hussar, D. A. Kavelak, H. L.. 2015. Ledipasvir/sofosbuvir; ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir sodium monohydrate; and peramivir. <i>Journal of the American Pharmacists Association</i> , 55(2): 216-223	A7 Falscher Publikationstyp
(108)	Iacob, S.; Cerban, R.; Pietrareanu, C.; Ester, C.; Iacob, R.; Gheorghe, C.; Popescu, I. Gheorghe, L.. 2018. 100% sustained virological response and fibrosis improvement in real-life use of direct acting antivirals in genotype-1b recurrent hepatitis c following liver transplantation. <i>Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases</i> , 27(2): 139-144	A1 Falsche Population
(109)	Ichikawa, T.; Miyaaki, H.; Miura, S.; Motoyoshi, Y.; Narita, S.; Toda, S.; Takahashi, Y.; Honda, T.; Yajima, H.; Uehara, R.; Hino, N.; Hori, T.; Hirata, R.; Taura, N. Nakao, K.. 2019. Carotid intima-media thickness and small dense low-density lipoprotein cholesterol increase after one year of treatment with direct-acting antivirals in patients with hepatitis C virus infection. <i>Internal Medicine</i> , 58(9): 1209-1215	A1 Falsche Population
(110)	Ichikawa, T.; Miyaaki, H.; Miura, S.; Taura, N.; Motoyoshi, Y.; Akahoshi, H.; Nakamura, S.; Nakamura, J.; Takahashi, Y.; Honda, T.; Yajima, H.; Uehara, R.; Hino, N.; Narita, S.; Tanaka, H.; Sasaki, S. Nakao, K.. 2018. Hepatitis C virus-related symptoms, but not quality of life, were improved by treatment with direct-acting antivirals. <i>Hepatology Research</i> , 48(3): E232-E239	A1 Falsche Population
(111)	Ide, T.; Koga, H.; Nakano, M.; Hashimoto, S.; Yatsushashi, H.; Higuchi, N.; Nakamura, M.; Oeda, S.; Eguchi, Y.; Shakado, S.; Sakisaka, S.; Yoshimaru, Y.; Sasaki, Y.; Honma, Y.; Harada, M.; Seike, M.; Maeshiro, T.; Miura, S.; Nakao, K.; Mawatari, S.; Ido, A.; Nagata, K.; Matsumoto, S.; Takami, Y.; Sohda, T.; Kakuma, T. Torimura, T.. 2019. Direct-acting antiviral agents do not increase the incidence of hepatocellular carcinoma development: a prospective, multicenter study. <i>Hepatology International</i> , 13(3): 293-301	A1 Falsche Population
(112)	Iio, E.; Shimada, N.; Takaguchi, K.; Senoh, T.; Eguchi, Y.; Atsukawa, M.; Tsubota, A.; Abe, H.; Kato, K.; Kusakabe, A.; Miyaki, T.; Matsuura, K.; Matsunami, K.; Shinkai, N.; Fujiwara, K.; Nojiri, S. Tanaka, Y.. 2017. Clinical evaluation of sofosbuvir/ledipasvir in patients with chronic hepatitis C genotype 1 with and without prior daclatasvir/asunaprevir therapy. <i>Hepatology Research</i> , 47(12): 1308-1316	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(113)	Ikeda, H.; Watanabe, T.; Shimizu, H.; Hiraishi, T.; Kaneko, R.; Baba, T.; Takahashi, H.; Matsunaga, K.; Matsumoto, N.; Yasuda, H.; Okuse, C.; Iwabuchi, S.; Suzuki, M. Itoh, F.. 2018. Efficacy of ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for 12 weeks in genotype 1b HCV patients previously treated with a nonstructural protein 5A inhibitor-containing regimen. <i>Hepatology Research</i> , 48(10): 802-809	A5 Falscher Studientyp
(114)	Ikeda, K.; Kawamura, Y.; Kobayashi, M.; Kominami, Y.; Fujiyama, S.; Sezaki, H.; Hosaka, T.; Akuta, N.; Saitoh, S.; Suzuki, F.; Suzuki, Y.; Arase, Y. Kumada, H.. 2017. Direct-Acting Antivirals Decreased Tumor Recurrence After Initial Treatment of Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. <i>Digestive Diseases and Sciences</i> , 62(10): 2932-2942	A1 Falsche Population
(115)	Ingiliz, P.; Christensen, S.; Kimhofer, T.; Hueppe, D.; Lutz, T.; Schewe, K.; Busch, H.; Schmutz, G.; Wehmeyer, M. H.; Boesecke, C.; Simon, K. G.; Berger, F.; Rockstroh, J. K.; Schulze zur Wiesch, J.; Baumgarten, A. Mauss, S.. 2016. Sofosbuvir and Ledipasvir for 8 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in HCV-Monoinfected and HIV-HCV-Coinfected Individuals: Results From the German Hepatitis C Cohort (GECCO-01). <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 63(10): 1320-1324	A1 Falsche Population
(116)	Inoue, T.; Goto, T.; Iio, E.; Matsunami, K.; Fujiwara, K.; Shinkai, N.; Matsuura, K.; Matsui, T.; Nojiri, S. Tanaka, Y.. 2018. Changes in serum lipid profiles caused by three regimens of interferon-free direct-acting antivirals for patients infected with hepatitis C virus. <i>Hepatology Research</i> , 48(3): E203-E212	A1 Falsche Population
(117)	Inoue-Shinomiya, E.; Murakawa, M.; Asahina, Y.; Nakagawa, M.; Tsuchiya, J.; Sato, A.; Tsunoda, T.; Miyoshi, M.; Nitta, S.; Kawai-Kitahata, F.; Itsui, Y.; Azuma, S.; Kakinuma, S.; Murata, K.; Mizokami, M. Watanabe, M.. 2019. Association of serum interferon-lambda3 levels with hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients treated with direct-acting antiviral agents. <i>Hepatology Research</i> , 49(5): 500-511	A1 Falsche Population
(118)	Ippolito, A. M.; Milella, M.; Messina, V.; Conti, F.; Cozzolongo, R.; Morisco, F.; Brancaccio, G.; Barone, M.; Santantonio, T.; Masetti, C.; Tundo, P.; Smedile, A.; Carretta, V.; Gatti, P.; Termitte, A. P.; Valvano, M. R.; Bruno, G.; Fabrizio, C.; Andreone, P.; Zappimulso, M.; Gaeta, G. B.; Napoli, N.; Fontanella, L.; Lauletta, G.; Cuccorese, G.; Metrangola, A.; Francavilla, R.; Ciraci, E.; Rizzo, S. Andriulli, A.. 2017. HCV clearance after direct-acting antivirals in patients with cirrhosis by stages of liver impairment: The ITAL-C network study. <i>Digestive and Liver Disease</i> , 49(9): 1022-1028	A5 Falscher Studientyp
(119)	Ishida, H.; Ishihara, A.; Tanaka, S.; Iwasaki, T.; Hasegawa, H.; Akasaka, T.; Sakakibara, Y.; Nakazuru, S.; Uehira, T.; Shirasaka, T. Mita, E.. 2019. Favorable outcome with direct-acting antiviral treatment in hepatitis C patients coinfecting with HIV. <i>Hepatology Research</i> , 49(9): 1076-1082	A1 Falsche Population
(120)	Jain, A.; Miller, D.; Schreiber, I.; Riley, T. R.; Krok, K. L.; Dohi, T.; Sharma, R. Kadry, Z.. 2019. Is there increased risk of hepatocellular carcinoma recurrence in liver transplant patients with direct-acting antiviral therapy?. <i>Hepatology International</i> , 13(2): 190-198	A1 Falsche Population
(121)	Ji, D.; Chen, G. F.; Wang, C.; Wang, Y. D.; Shao, Q.; Li, B.; Zhao, J.; You, S. L.; Hu, J. H.; Liu, J. L.; Niu, X. X.; Chen, J.; Lu, L.; Wu, V. Lau, G.. 2016. Twelve-week ribavirin-free direct-acting antivirals for treatment-experienced Chinese with HCV genotype 1b infection including cirrhotic patients. <i>Hepatology International</i> , 10(5): 789-798	A5 Falscher Studientyp
(122)	Ji, F.; Wang, W.; Dang, S.; Wang, S.; Li, B.; Bai, D.; Zhao, W.; Deng, H.; Tian, C. Li, Z.. 2017. Outcomes after sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus in patients with decompensated cirrhosis: A real-world study Dr Stefano Vella. <i>Infectious Agents and Cancer</i> , 12 (1) (no pagination)(48)	A5 Falscher Studientyp

#	Quelle	Ausschlussgrund
(123)	Jiang, H. J.; Wang, X. X.; Luo, B. F.; Cong, X.; Jin, Q.; Qin, H.; Zhang, H. Y.; Kong, X. S.; Wei, L.Feng, B.. 2019. Direct antiviral agents upregulate natural killer cell potential activity in chronic hepatitis C patients. <i>Clinical and Experimental Medicine</i> , 19(3): 299-308	A1 Falsche Population
(124)	Kalal, C.; Shukla, A.; Mohanka, R.; Vora, M.; Patel, P.Shah, S.. 2018. Sofosbuvir, pegylated interferon, and ribavirin for retreatment of hepatitis C virus genotype 1b following sofosbuvir and ledipasvir failure. <i>Hepatology</i> , 67(5): 2049-2050	A5 Falscher Studientyp
(125)	Kamar, N.; Marion, O.; Rostaing, L.; Cointault, O.; Ribes, D.; Lavyssiere, L.; Esposito, L.; Del Bello, A.; Metivier, S.; Barange, K.; Izopet, J.Alric, L.. 2016. Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy to Treat Hepatitis C Virus Infection after Kidney Transplantation. <i>American Journal of Transplantation</i> , 16(5): 1474-1479	A1 Falsche Population
(126)	Kan, H.; Imamura, M.; Kawakami, Y.; Daijo, K.; Teraoka, Y.; Honda, F.; Nakamura, Y.; Morio, K.; Kobayashi, T.; Nakahara, T.; Nagaoki, Y.; Kawaoka, T.; Tsuge, M.; Aikata, H.; Hayes, C. N.; Miki, D.; Ochi, H.; Honda, Y.; Mori, N.; Takaki, S.; Tsuji, K.Chayama, K.. 2017. Emergence of drug resistance-associated variants and changes in serum lipid profiles in sofosbuvir plus ledipasvir-treated chronic hepatitis C patients. <i>Journal of Medical Virology</i> , 89(11): 1963-1972	A1 Falsche Population
(127)	Kanda, T.; Yasui, S.; Nakamura, M.; Nakamoto, S.; Takahashi, K.; Wu, S.; Sasaki, R.; Haga, Y.; Ogasawara, S.; Saito, T.; Kobayashi, K.; Kiyono, S.; Ooka, Y.; Suzuki, E.; Chiba, T.; Maruyama, H.; Imazeki, F.; Moriyama, M.Kato, N.. 2018. Interferon-free treatment for patients with chronic hepatitis C and autoimmune liver disease: Higher SVR rates with special precautions for deterioration of autoimmune hepatitis. <i>Oncotarget</i> , 9(14): 11631-11637	A1 Falsche Population
(128)	Kapadia, S. N.; Jeng, P. J.; Schackman, B. R.Bao, Y.. 2018. State Medicaid Hepatitis C Treatment Eligibility Criteria and Use of Direct-Acting Antivirals. <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 66(10): 1618-1620	A5 Falscher Studientyp
(129)	Kapila, N.; Flocco, G.; Al Khalloufi, K.Zervos, X. B.. 2019. Transplantation of kidneys from HCV viremic donors to HCV viremic recipients followed by early direct acting antiviral therapy without ribavirin. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , 26(3): 407-409	A1 Falsche Population
(130)	Kawagishi, N.; Nakamura, A.; Takayama, T.Haga, I.. 2020. Safety of Direct-Acting Antiviral Therapy for Renal Function in Post-Kidney Transplant Patients Infected with Hepatitis C Virus and a 100% 12-Week Sustained Virologic Response: A Single-Center Study. <i>Therapeutic Apheresis and Dialysis</i> , 24(2): 184-188	A1 Falsche Population
(131)	Kawagishi, N.; Suda, G.; Kimura, M.; Maehara, O.; Suzuki, K.; Nakamura, A.; Ohara, M.; Izumi, T.; Umemura, M.; Nakai, M.; Sho, T.; Natsuizaka, M.; Morikawa, K.; Ogawa, K.; Kudo, Y.; Nishida, M.; Miyoshi, H.Sakamoto, N.. 2018. Liver steatosis and dyslipidemia after HCV eradication by direct acting antiviral agents are synergistic risks of atherosclerosis. <i>PLoS ONE</i> , 13 (12) (no pagination)(e0209615)	A1 Falsche Population
(132)	Kileng, H.; Kjellin, M.; Akaberi, D.; Bergfors, A.; Duberg, A. S.; Wesslen, L.; Danielsson, A.; Gangsoy Kristiansen, M.; Gutteberg, T.; Goll, R.; Lannergard, A.Lennerstrand, J.. 2018. Personalized treatment of hepatitis C genotype 1a in Norway and Sweden 2014-2016: a study of treatment outcome in patients with or without resistance-based DAA-therapy. <i>Scandinavian Journal of Gastroenterology</i> , 53(10-11): 1347-1353	A1 Falsche Population
(133)	Kim, H. N.; Nance, R. M.; Williams-Nguyen, J. S.; Chris Delaney, J. A.; Crane, H. M.; Cachay, E. R.; Martin, J.; Mathews, W. C.; Chander, G.; Franco, R.; Hurt, C. B.; Geng, E. H.; Rodriguez, B.; Moore, R. D.; Saag, M. S.Kitahata, M. M.. 2019. Effectiveness of Direct-Acting Antiviral Therapy in Patients with Human Immunodeficiency Virus-Hepatitis C Virus Coinfection in Routine Clinical Care: A Multicenter Study. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 6(4)	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(134)	Kim, H. N.; Nance, R. M.; Williams-Nguyen, J. S.; Chris Delaney, J. A.; Crane, H. M.; Cachay, E. R.; Martin, J.; Mathews, W. C.; Chander, G.; Franco, R.; Hurt, C. B.; Geng, E. H.; Rodriguez, B.; Moore, R. D.; Saag, M. S.; Kitahata, M. M. Centers for, A. R. N. o. I. C. S.. 2019. Effectiveness of Direct-Acting Antiviral Therapy in Patients With Human Immunodeficiency Virus-Hepatitis C Virus Coinfection in Routine Clinical Care: A Multicenter Study. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 6(4): ofz100	A1 Falsche Population
(135)	Kim, J. M.; Lee, K. W.; Sinn, D. H.; Choi, G. S.; Yi, N. J.; Kwon, C. H. D.; Suh, K. S. Joh, J. W.. 2018. Use of direct antiviral agents in liver transplant recipients with hepatitis C virus in Korea: 2-center experience. <i>Annals of surgical treatment and research</i> , 95(3): 147-151	A5 Falscher Studientyp
(136)	Kleefeld, F.; Heller, S.; Ingiliz, P.; Jessen, H.; Petersen, A.; Kopp, U.; Kraft, A. Hahn, K.. 2018. Interferon-free therapy in hepatitis C virus (HCV) monoinfected and HCV/HIV coinfecting patients: effect on cognitive function, fatigue, and mental health. <i>Journal of NeuroVirology</i> , 24(5): 557-569	A1 Falsche Population
(137)	Ko, Y. L.; Morihara, D.; Shibata, K.; Yamauchi, R.; Fukuda, H.; Kunimoto, H.; Takata, K.; Tanaka, T.; Inomata, S.; Yokoyama, K.; Takeyama, Y.; Shakado, S. S. Sakisaka, S.. 2018. Factors attenuating zinc deficiency improvement in direct-acting antiviral agent-treated chronic hepatitis C virus infection. <i>Nutrients</i> , 10 (11) (no pagination)(1620)	A5 Falscher Studientyp
(138)	Kogiso, T.; Sagawa, T.; Kodama, K.; Taniai, M.; Katagiri, S.; Egawa, H.; Yamamoto, M. Tokushige, K.. 2019. Hepatocellular carcinoma after direct-acting antiviral drug treatment in patients with hepatitis C virus. <i>JGH Open</i> , 3(1): 52-60	A5 Falscher Studientyp
(139)	Kohla, M. A. S.; Fayoumi, A. E.; Akl, M.; Abdelkareem, M.; Elsakhawy, M.; Waheed, S. Abozeid, M.. 2020. Early fibrosis regression by shear wave elastography after successful direct-acting anti-HCV therapy. <i>Clinical and Experimental Medicine</i> , 20(1): 143-148	A1 Falsche Population
(140)	Kondili, L. A.; Gaeta, G. B.; Brunetto, M. R.; Di Leo, A.; Iannone, A.; Santantonio, T. A.; Giammarino, A.; Raimondo, G.; Filomia, R.; Coppola, C.; Amoruso, D. C.; Blanc, P.; Del Pin, B.; Chemello, L.; Cavalletto, L.; Morisco, F.; Donnarumma, L.; Rumi, M. G.; Gasbarrini, A.; Siciliano, M.; Massari, M.; Corsini, R.; Coco, B.; Madonia, S.; Cannizzaro, M.; Zignego, A. L.; Monti, M.; Russo, F. P.; Zanetto, A.; Persico, M.; Masarone, M.; Villa, E.; Bernabucci, V.; Taliani, G.; Biliotti, E.; Chessa, L.; Pasetto, M. C.; Andreone, P.; Margotti, M.; Brancaccio, G.; Ieluzzi, D.; Borgia, G.; Zappulo, E.; Calvaruso, V.; Petta, S.; Falzano, L.; Quaranta, M. G.; Weimer, L. E.; Rosato, S.; Vella, S. Giannini, E. G.. 2017. Incidence of DAA failure and the clinical impact of retreatment in real-life patients treated in the advanced stage of liver disease: Interim evaluations from the PITER network. <i>PLoS ONE</i> , 12 (10) (no pagination)(e0185728)	A1 Falsche Population
(141)	Kono, M.; Nishida, N.; Hagiwara, S.; Minami, T.; Chishina, H.; Arizumi, T.; Minaga, K.; Kamata, K.; Komeda, Y.; Sakurai, T.; Takenaka, M.; Takita, M.; Yada, N.; Ida, H.; Minami, Y.; Ueshima, K.; Watanabe, T. Kudo, M.. 2017. Unique Characteristics Associated with Sustained Liver Damage in Chronic Hepatitis C Patients Treated with Direct Acting Antivirals. <i>Digestive Diseases</i> , 35(6): 556-564	A1 Falsche Population
(142)	Kowdley, K. V.; Gordon, S. C.; Reddy, K. R.; Rossaro, L.; Bernstein, D. E.; Lawitz, E.; Shiffman, M. L.; Schiff, E.; Ghalib, R.; Ryan, M.; Rustgi, V.; Chojkier, M.; Herring, R.; Di Bisceglie, A. M.; Pockros, P. J.; Subramanian, G. M.; An, D.; Svarovskaia, E.; Hyland, R. H.; Pang, P. S.; Symonds, W. T.; McHutchison, J. G.; Muir, A. J.; Pound, D. Fried, M. W.. 2014. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. <i>New England Journal of Medicine</i> , 370(20): 1879-1888	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(143)	Kronfli, N.; Nitulescu, R.; Cox, J.; Moodie, E. E. M.; Wong, A.; Cooper, C.; Gill, J.; Walmsley, S.; Martel-Laferriere, V.; Hull, M. W. Klein, M. B.. 2018. Previous incarceration impacts access to hepatitis C virus (HCV) treatment among HIV-HCV co-infected patients in Canada. <i>Journal of the International AIDS Society</i> , 21 (11) (no pagination)(e25197)	A1 Falsche Population
(144)	Kwok, R. M.; Ahn, J.; Schiano, T. D.; Te, H. S.; Potosky, D. R.; Tierney, A.; Satoskar, R.; Robertazzi, S.; Rodigas, C.; Lee Sang, M.; Wiegel, J.; Patel, N.; Gripshover, J.; Hassan, M. A.; Branch, A. Smith, C. I.. 2016. Sofosbuvir plus ledipasvir for recurrent hepatitis C in liver transplant recipients. <i>Liver Transplantation</i> , 22(11): 1536-1543	A1 Falsche Population
(145)	Kyvernitakis, A.; Mahale, P.; Papat, U. R.; Jiang, Y.; Hosry, J.; Champlin, R. E. Torres, H. A.. 2016. Hepatitis C Virus Infection in Patients Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> , 22(4): 717-722	A5 Falscher Studientyp
(146)	Lacaita, M. V.; Carpentieri, A.; Buongiorno, S.; Amendolagine, S.; Faggiano, M. E. Loconsole, F.. 2016. Dermatologic reactions in patients with hepatitis C receiving Direct-Acting Antiviral (DAAs). [Italian]. <i>Giornale Italiano di Farmacia Clinica</i> , 30(3): 158-163	A1 Falsche Population
(147)	Lauletta, G.; Russi, S.; Pavone, F.; Vacca, A. Dammacco, F.. 2017. Direct-acting antiviral agents in the therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinaemia: A single-centre experience. <i>Arthritis Research and Therapy</i> , 19 (1) (no pagination)(74)	A1 Falsche Population
(148)	Lee, H. W.; Yoo, K. Y.; Won, J. W. Kim, H. J.. 2017. Direct acting antiviral agents in Korean patients with chronic hepatitis C and hemophilia who are treatment-naive or treatment-experienced. <i>Gut and Liver</i> , 11(5): 721-727	A1 Falsche Population
(149)	Li, Y.; Zeng, Y.; Zeng, G.; Li, J.; Zhang, X.; Cai, Q.; Chen, Y. Lin, C. S.. 2019. The effects of direct-acting antiviral agents on the frequency of myeloid-derived suppressor cells and natural killer cells in patients with chronic hepatitis C. <i>Journal of Medical Virology</i> , 91(2): 278-286	A1 Falsche Population
(150)	Lima, V. D.; Rozada, I.; Grebely, J.; Hull, M.; Lourenco, L.; Nosyk, B.; Krajden, M.; Yoshida, E.; Wood, E. Montaner, J. S. G.. 2015. Are interferon-free direct-acting antivirals for the treatment of HCV enough to control the epidemic among people who inject drugs?. <i>PLoS ONE</i> , 10 (12) (no pagination)(e0143836)	A5 Falscher Studientyp
(151)	Lin, T.; Wang, X.; Gao, H.; Feng, Z.; Xu, L.; Ma, J.; Li, Z.; Zhang, L.; Huang, R.; Liang, X. Liu, S.. 2020. Effect of Hemodialysis on Efficacy and Pharmacokinetics of Sofosbuvir Coformulated with Either Daclatasvir or Ledipasvir in Patients with End-Stage Renal Disease. <i>Blood Purification</i> .,	A1 Falsche Population
(152)	Liu, C. H.; Chen, Y. S.; Wang, S. S.; Liu, C. J.; Su, T. H.; Yang, H. C.; Hong, C. M.; Chen, P. J.; Chen, D. S. Kao, J. H.. 2018. Sofosbuvir-based Interferon-Free Direct Acting Antiviral Regimens for Heart Transplant Recipients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 66(2): 289-292	A1 Falsche Population
(153)	Liu, C. H.; Liu, C. J.; Su, T. H.; Fang, Y. J.; Yang, H. C.; Chen, P. J.; Chen, D. S. Kao, J. H.. 2017. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving interferon-free direct-acting antiviral agents for chronic hepatitis C virus infection. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 4 (1) (no pagination)(ofx028)	A1 Falsche Population
(154)	Liu, C. H.; Liu, C. J.; Su, T. H.; Yang, H. C.; Hong, C. M.; Tseng, T. C.; Chen, P. J.; Chen, D. S. Kao, J. H.. 2018. Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir and ledipasvir with or without ribavirin for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection in Taiwan. <i>PLoS ONE</i> , 13 (12) (no pagination)(e0209299)	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(155)	Loggi, E.; Galli, S.; Vitale, G.; Donato, R. D.; Vukotic, R.; Grandini, E.; Margotti, M.; Guarneri, V.; Furlini, G.; Galli, C.; Re, M. C. Andreone, P.. 2017. Monitoring the treatment of hepatitis C with directly acting antivirals by serological and molecular methods. PLoS ONE, 12 (11) (no pagination)(e0187755)	A1 Falsche Population
(156)	Londono, M. C.; Manzardo, C.; Rimola, A.; Ruiz, P.; Costa, J.; Forner, A.; Ambrosioni, J.; Aguero, F.; Laguno, M.; Lligona, A.; Moreno, A. Miro, J. M.. 2016. IFN-free therapy for HIV/HCV-coinfected patients within the liver transplant setting. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 71(11): 3195-3201	A1 Falsche Population
(157)	Longe, C. M.. 2015. Current strategies for the treatment of hepatitis C. Arzneimitteltherapie, 33(1-2): 4-11	A7 Falscher Publikationstyp
(158)	Lucejko, M. Flisiak, R.. 2018. Quantitative measurement of HCV core antigen for management of interferon-free therapy in HCV-infected patients. Antiviral Therapy, 23(2): 149-156	A1 Falsche Population
(159)	Macias, J.; Monge, P.; Mancebo, M.; Merchante, N.; Neukam, K.; Real, L. M. Pineda, J. A.. 2017. High frequency of potential interactions between direct-acting antivirals and concomitant therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients in clinical practice. HIV Medicine, 18(7): 445-451	A1 Falsche Population
(160)	Makhlouf, N. A.; Abdelmalek, M. O.; Ibrahim, M. E.; Abu-Faddan, N. H.; Kheila, A. E. Mahmoud, A. A.. 2020. Ledipasvir/Sofosbuvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Genotype 4 With and Without Hematological Disorders: Virological Efficacy and Impact on Liver Stiffness. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society., 15	A1 Falsche Population
(161)	Mangia, A.; Sarli, R.; Gamberini, R.; Piga, A.; Cenderello, G.; Piazzolla, V.; Santoro, R.; Caruso, V.; Quarta, A.; Ganga, R.; Copetti, M. Forni, G.. 2017. Randomised clinical trial: sofosbuvir and ledipasvir in patients with transfusion-dependent thalassaemia and HCV genotype 1 or 4 infection. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 46(4): 424-431	A1 Falsche Population
(162)	Manoj, K.; Nayak, S. L.; Gupta, E.; Kataria, A. Sarin, S. K.. 2018. Generic sofosbuvir-based direct-acting antivirals in hepatitis C virus-infected patients with chronic kidney disease. Liver International, 38(12): 2137-2148	A1 Falsche Population
(163)	Mawatari, S.; Oda, K.; Kumagai, K.; Tabu, K.; Ijuin, S.; Fujisaki, K.; Inada, Y.; Uto, H.; Saisyoji, A.; Hiramine, Y.; Hori, T.; Taniyama, O.; Toyodome, A.; Sakae, H.; Hashiguchi, M.; Kure, T.; Sakurai, K.; Tamai, T.; Moriuchi, A. Ido, A.. 2020. Viral and host factors are associated with retreatment failure in hepatitis C patients receiving all-oral direct antiviral therapy. Hepatology Research, 50(4): 453-465	A1 Falsche Population
(164)	Mazzaro, C.; Dal Maso, L.; Quartuccio, L.; Gherseti, M.; Lenzi, M.; Mauro, E.; Bond, M.; Casarin, P.; Gattei, V.; Crosato, I. M.; De Vita, S. Pozzato, G.. 2018. Long-term effects of the new direct antiviral agents (DAAs) therapy for HCV-related mixed cryoglobulinaemia without renal involvement: A multicentre open-label study. Clinical and Experimental Rheumatology, 36(Supplement111): S107-S114	A1 Falsche Population
(165)	Mazzola, A.; Perdigo, F.; Tripon, S.; Calmus, Y.; Wagner, M. Conti, F.. 2018. Aggressive hepatocellular carcinoma occurring during direct antiviral therapy. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 42(5): 391-393	A5 Falscher Studientyp
(166)	Meissner, E. G.; Kohli, A.; Higgins, J.; Lee, Y. J.; Prokunina, O.; Wu, D.; Orr, C.; Masur, H. Kottlil, S.. 2017. Rapid changes in peripheral lymphocyte concentrations during interferon-free treatment of chronic hepatitis C virus infection. Hepatology Communications, 1(7): 586-594	A1 Falsche Population
(167)	Meissner, E. G.; Kohli, A.; Virtaneva, K.; Sturdevant, D.; Martens, C.; Porcella, S. F.; McHutchison, J. G.; Masur, H. Kottlil, S.. 2016. Achieving sustained virologic response after interferon-free hepatitis C virus treatment correlates with hepatic interferon gene expression changes independent of cirrhosis. Journal of Viral Hepatitis.,	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(168)	Milazzo, L.; Lai, A.; Calvi, E.; Ronzi, P.; Micheli, V.; Binda, F.; Ridolfo, A. L.; Gervasoni, C.; Galli, M.; Antinori, S. Sollima, S.. 2017. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfected patients: real-life safety and efficacy. <i>HIV Medicine</i> , 18(4): 284-291	A5 Falscher Studientyp
(169)	Minosse, C.; Selleri, M.; Giombini, E.; Bartolini, B.; Capobianchi, M. R.; Cerilli, S.; Loiacono, L.; Taibi, C.; D'Offizi, G.; McPhee, F. Garbuglia, A.. 2018. Clinical and virological properties of hepatitis C virus genotype 4 infection in patients treated with different direct-acting antiviral agents. <i>Infection and Drug Resistance</i> , 11: 2117-2127	A1 Falsche Population
(170)	Modi, A. A.; Nazario, H. E.; Gonzales, G. R. Gonzalez, S. A.. 2018. Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin in hepatitis C genotype 1 patients including those with decompensated cirrhosis who failed prior treatment with simeprevir/sofosbuvir. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> , 47(10): 1409-1415	A1 Falsche Population
(171)	Moon, J.; Hyland, R. H.; Zhang, F.; Brainard, D. M.; Lanzkron, S.; McHutchison, J. G. Sulkowski, M.. 2017. Efficacy and safety of ledipasvir/ sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis c in persons with sickle cell disease. <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 65(5): 864-866	A1 Falsche Population
(172)	Morales, A. L.; Liriano-Ward, L.; Tierney, A.; Sang, M.; Lalos, A.; Hassan, M.; Nair, V.; Schiano, T.; Satoskar, R. Smith, C.. 2017. Ledipasvir/sofosbuvir is effective and well tolerated in postkidney transplant patients with chronic hepatitis C virus. <i>Clinical Transplantation</i> , 31 (5) (no pagination)(e12941)	A5 Falscher Studientyp
(173)	Morgado-Carrasco, D.; Fusta-Novell, X.; Podlipnik, S. Giavedoni, P.. 2017. RF- Are the New Direct-Acting Antiviral Agents Effective for Treating the Cutaneous Manifestations of Hepatitis C?. <i>Actas Dermo-Sifiliograficas</i> , 108(4): 365-366	A7 Falscher Publikationstyp
(174)	Morihara, D.; Ko, Y. L.; Shibata, K.; Yamauchi, R.; Fukuda, H.; Tsuchiya, N.; Fukunaga, A.; Kunimoto, H.; Iwashita, H.; Takata, K.; Tanaka, T.; Sakurai, K.; Inomata, S.; Yokoyama, K.; Nishizawa, S.; Takeyama, Y.; Irie, M.; Shakado, S.; Sohda, T. Sakisaka, S.. 2019. IL28B gene polymorphism is correlated with changes in low-density lipoprotein cholesterol levels after clearance of hepatitis C virus using direct-acting antiviral treatment. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)</i> , 34(11): 2019-2027	A1 Falsche Population
(175)	Morio, K.; Imamura, M.; Kawakami, Y.; Nakamura, Y.; Hatooka, M.; Morio, R.; Fujino, H.; Nakahara, T.; Murakami, E.; Kawaoka, T.; Tsuge, M.; Hiramatsu, A.; Aikata, H.; Hayes, C. N.; Miki, D.; Ochi, H.; Katamura, Y.; Arataki, K.; Moriya, T.; Ito, H.; Tsuji, K.; Kohno, H.; Waki, K.; Tamura, T.; Nakamura, T. Chayama, K.. 2018. Advanced liver fibrosis effects on the response to sofosbuvir-based antiviral therapies for chronic hepatitis C. <i>Journal of Medical Virology</i> , 90(12): 1834-1840	A5 Falscher Studientyp
(176)	Morisco, F.; Granata, R.; Camera, S.; Ippolito, A.; Milella, M.; Conti, F.; Masetti, C.; Smedile, A.; Tundo, P.; Santantonio, T.; Valvano, M. R.; Termite, A.; Gatti, P.; Messina, V.; Iacobellis, A.; Librandi, M.; Caporaso, N. Andriulli, A.. 2018. Optimization of direct anti-viral agent treatment schedule: Focus on HCV genotype 3. <i>United European Gastroenterology Journal</i> , 6(2): 225-237	A5 Falscher Studientyp
(177)	Morisco, F.; Granata, R.; Camera, S.; Ippolito, A.; Milella, M.; Conti, F.; Masetti, C.; Smedile, A.; Tundo, P.; Santantonio, T.; Valvano, M. R.; Termite, A.; Gatti, P.; Messina, V.; Iacobellis, A.; Librandi, M.; Caporaso, N.; Andriulli, A. consortium, I.-C.. 2018. Optimization of direct anti-viral agent treatment schedule: Focus on HCV genotype 3. <i>United European Gastroenterology Journal</i> , 6(2): 225-237	A5 Falscher Studientyp
(178)	Mucke, M. M.; Mucke, V. T.; Peiffer, K. H.; Sarrazin, C.; Zeuzem, S.; Berger, A. Vermehren, J.. 2019. Absence of HBV Reactivation in Patients with Resolved HBV Infection Following DAA Therapy for Hepatitis C: A 1-Year Follow-up Study. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 6(1)	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(179)	Musialik, J.; Kolonko, A.; Kwiecien, K.; Owczarek, A. J. Wiecek, A.. 2019. Effectiveness and safety of sofosbuvir-based therapy against chronic hepatitis C infection after successful kidney transplantation. <i>Transplant Infectious Disease</i> , 21 (3) (no pagination)(e13090)	A1 Falsche Population
(180)	Nagao, A. Hanabusa, H.. 2017. The impact of ledipasvir/sofosbuvir on HIV-positive and HIV-negative Japanese hemophilia patients with 1, 4, and mixed-genotype HCV. <i>Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes</i> , 74(4): 418-422	A5 Falscher Studientyp
(181)	Nagral, A.; Jhaveri, A.; Sawant, S.; Parikh, N. S.; Nagral, N.; Merchant, R. Gandhi, M.. 2019. Treatment of Chronic Hepatitis C Infection with Direct Acting Antivirals in Adolescents with Thalassemia Major. <i>Indian Journal of Pediatrics</i> , 86(2): 148-153	A1 Falsche Population
(182)	Nakamura, I.; Furuichi, Y. Sugimoto, K.. 2018. Restoration of natural killer cell activity by interferon-free direct-acting antiviral combination therapy in chronic hepatitis C patients. <i>Hepatology Research</i> , 48(11): 855-861	A1 Falsche Population
(183)	Nguyen, H. H.; Khathlan, A.; Fritzler, M. J. Swain, M. G.. 2018. A case series evaluating the impact of Hepatitis C eradication using direct acting antivirals on primary biliary cholangitis-associated autoimmunity. <i>BMC Gastroenterology</i> , 18 (1) (no pagination)(97)	A1 Falsche Population
(184)	Nguyen, M. H.; Trinh, H.; Do, S.; Nguyen, T.; Nguyen, P. Henry, L.. 2017. Open Label Study of 8 vs. 12 Weeks of Ledipasvir/ Sofosbuvir in Genotype 6 Treatment Naive or Experienced Patients. <i>American Journal of Gastroenterology</i> , 112(12): 1824-1831	A1 Falsche Population
(185)	Nguyen, T. H. T.; Guedj, J.; Uprichard, S. L.; Kohli, A.; Kottlilil, S. Perelson, A. S.. 2017. The paradox of highly effective sofosbuvir-based combination therapy despite slow viral decline: can we still rely on viral kinetics?. <i>Scientific reports</i> , 7(1): 10233	A1 Falsche Population
(186)	Nien, H. C.; Hsu, S. J.; Su, T. H.; Yang, P. J.; Sheu, J. C.; Wang, J. T.; Chow, L. P.; Chen, C. L.; Kao, J. H. Yang, W. S.. 2017. High serum lipopolysaccharide-binding protein level in chronic hepatitis C viral infection is reduced by anti-viral treatments. <i>PLoS ONE</i> , 12 (1) (no pagination)(e0170028)	A5 Falscher Studientyp
(187)	Niranjan-Azadi, A. M.; Kabacam, G.; Durand, C. M.; Anjum, S.; Saberi, B.; Dagher, N. N.; Philosophe, B. Gurakar, A.. 2017. Single-center experience in pre-transplant hepatitis c virus (HCV) treatment among living donor liver transplant candidates: Bridging the direct-acting antivirals (DAA). <i>Annals of Transplantation</i> , 22: 570-574	A5 Falscher Studientyp
(188)	Nouch, S.; Gallagher, L.; Erickson, M.; Elbaharia, R.; Zhang, W.; Wang, L.; Bacani, N.; Kason, D.; Kleban, H.; Knebel, L.; Hall, D.; Barrios, R. Hull, M.. 2018. Factors associated with lost to follow-up after hepatitis C treatment delivered by primary care teams in an inner-city multi-site program, Vancouver, Canada. <i>International Journal of Drug Policy</i> , 59: 76-84	A5 Falscher Studientyp
(189)	Noureddin, M.; Wong, M. M.; Todo, T.; Lu, S. C.; Sanyal, A. J. Mena, E. A.. 2018. Fatty liver in hepatitis C patients post-sustained virological response with direct-acting antivirals. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , 24(11): 1269-1277	A1 Falsche Population
(190)	Novo, G.; Macaione, F.; Giannitrapani, L.; Minissale, M. G.; Bonomo, V.; Indovina, F.; Petta, S.; Soresi, M.; Montalto, G.; Novo, S.; Craxi, A. Licata, A.. 2018. Subclinical cardiovascular damage in patients with HCV cirrhosis before and after treatment with direct antiviral agents: a prospective study. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> , 48(7): 740-749	A1 Falsche Population
(191)	O'Brien, T. R.; Feld, J. J.; Kottlilil, S. Pfeiffer, R. M.. 2016. No scientific basis to restrict 8 weeks of treatment with ledipasvir/sofosbuvir to patients with hepatitis C virus RNA <6,000,000 IU/mL. <i>Hepatology</i> , 63(1): 28-30	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(192)	Ogawa, E.; Furusyo, N.; Murata, M.; Toyoda, K.; Hayashi, T. Ura, K.. 2018. Potential risk of HBV reactivation in patients with resolved HBV infection undergoing direct-acting antiviral treatment for HCV. <i>Liver International</i> , 38(1): 76-83	A5 Falscher Studientyp
(193)	Onali, S.; Maida, I.; Balestrieri, C.; Arcadu, F.; Urru, E.; Porcu, D.; Serra, G.; Flore, G.; Dore, E.; Satta, C.; Bitti, P. P.; Sanna, M. G.; Serusi, L.; Casale, M.; Conti, M.; Loi, M.; Figorilli, F.; Pasetto, M. C.; Babudieri, S. Chessa, L.. 2018. Safety and efficacy of direct-acting antivirals in transfusion-dependent thalassemic patients with chronic hepatitis C. <i>Hepatitis Monthly</i> , 18 (1) (no pagination)(e61453)	A1 Falsche Population
(194)	Ooka, Y.; Miho, K.; Shuntaro, O.; Nakamura, M.; Ogasawara, S.; Suzuki, E.; Yasui, S.; Chiba, T.; Arai, M.; Kanda, T.; Maruyama, H.; Yokosuka, O.; Kato, N.; Mochizuki, H. Omata, M.. 2018. Prediction of the very early occurrence of HCC right after DAA therapy for HCV infection. <i>Hepatology International</i> , 12(6): 523-530	A1 Falsche Population
(195)	Oya, Y.; Sugawara, Y.; Watanabe, T.; Yoshimaru, Y.; Honda, M.; Hashimoto, S.; Yoshii, D.; Isono, K.; Hayashida, S.; Yamamoto, H.; Tanaka, M.; Sasaki, Y. Inomata, Y.. 2017. Ledipasvir and sofosbuvir for recurrent hepatitis C after liver transplantation. <i>Bioscience trends</i> , 10(6): 496-499	A1 Falsche Population
(196)	Oyama, A.; Takaki, A.; Yasunaka, T.; Adachi, T.; Ikeda, F.; Wada, N.; Takeuchi, Y.; Onishi, H.; Nakamura, S.; Shiraha, H.; Takagi, K.; Kuise, T.; Nobuoka, D.; Yoshida, R.; Umeda, Y.; Yoshida, M.; Arimori, C.; Yagi, T. Okada, H.. 2017. A sofosbuvir-based direct-acting antiviral treatment regimen exhibits a strong protective effect against post-liver transplantation chronic hepatitis C recurrence. [Japanese]. <i>Acta Hepatologica Japonica</i> , 58(11): 599-604	A1 Falsche Population
(197)	Pagano, D.; Seidita, A.; Tropea, A.; Pietrosi, G.; Di Francesco, F.; Vizzini, G. B.; Luca, A. Gruttadauria, S.. 2017. Use of hepatitis C-positive deceased liver donors in response to the organ shortage in an endemic area. <i>Annals of Transplantation</i> , 22: 598-601	A1 Falsche Population
(198)	Palaniswami, P. M.; El Sayed, A.; Asriel, B.; Carollo, J. R.; Fierer, D. S. New York Acute Hepatitis, C. S. N.. 2018. Ledipasvir and Sofosbuvir in the Treatment of Early Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Men. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 5(10): ofy238	A1 Falsche Population
(199)	Palaniswami, P. M.; Sayed, A. E.; Asriel, B.; Carollo, J. R.; Fierer, D. S.; Akil, B.; Bailey, J.; Bellman, P.; Bowers, D.; Bungay, K.; Burger, S.; Cantor, A.; Chasan, R.; Chavez, R.; Chow, R.; Cohen, R.; Dalton, P.; Dellosso, J.; Dillon, S.; Donlon, E.; Farrow, T.; Fefer, J.; Gaisa, M.; Guadron, R.; Haber, S.; Hefron, S.; Higgins, L.; Hitzeman, L.; Hsu, R.; Huprikar, S.; Inada, V.; Jacob, S.; Johnson, L.; Johnston, B.; Kaminsky, D.; Klein, O.; Kwong, J.; Lares-Guia, J.; Leach, E.; Levine, R.; Linetskaya, I.; Litvinova, L.; Malhotra, A.; Mandell, W.; Markowitz, M.; Mayer, G.; Meraz, E.; Mortensen, E.; Olivieri, J.; Paolino, C.; Photangtham, P.; Psevds, G.; Radix, A.; Rapaport, S.; Ray, R.; Rodriguez-Caprio, G.; Shay, W.; Somasundaram, N.; Sorra, L.; Tran, R.; Urbina, A.; Vail, R.; Wallach, F.; Wang, W.; Weiss, S. Wiener, M.. 2018. Ledipasvir and sofosbuvir in the treatment of early hepatitis C virus infection in HIV-infected men. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 5(10)	A1 Falsche Population
(200)	Papatheodoridi, M.; Dalekos, G. N.; Goulis, J.; Manolakopoulos, S.; Triantos, C.; Zachou, K.; Koukoufiki, A.; Kourikou, A.; Zisimopoulos, K.; Tsoulas, C. Papatheodoridis, G. V.. 2017. Prioritization for interferon-free regimens and potential drug interactions of current direct-acting anti-hepatitis C agents in routine clinical practice. <i>Annals of Gastroenterology</i> , 30(5): 542-549	A5 Falscher Studientyp
(201)	Parisi, S. G.; Andreis, S.; Basso, M.; Cavinato, S.; Scaggiante, R.; Franzetti, M.; Andreoni, M.; Palu, G. Cattelan, A. M.. 2017. Time course of cellular HIV-DNA and low-level HIV viremia in HIV-HCV co-infected patients whose HCV infection had been successfully treated with directly acting antivirals. <i>Medical Microbiology and Immunology</i> , 206(6): 419-428	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(202)	Parisi, S. G.; Andreis, S.; Mengoli, C.; Menegotto, N.; Cavinato, S.; Scaggiante, R.; Andreoni, M.; Palu, G.; Basso, M. Cattelan, A. M.. 2018. Soluble CD163 and soluble CD14 plasma levels but not cellular HIV-DNA decrease during successful interferon-free anti-HCV therapy in HIV-1-HCV co-infected patients on effective combined anti-HIV treatment. <i>Medical Microbiology and Immunology</i> , 207(3-4): 183-194	A1 Falsche Population
(203)	Pedersen, M. R.; Patel, A.; Backstedt, D.; Choi, M. Seetharam, A. B.. 2016. Genotype specific peripheral lipid profile changes with hepatitis C therapy. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , 22(46): 10226-10231	A1 Falsche Population
(204)	Peiffer, K. H.; Vermehren, J.; Kuhnhenh, L.; Susser, S.; Dietz, J.; Finkelmeier, F.; Weiler, N.; Welzel, T.; Grammatikos, G.; Zeuzem, S. Sarrazin, C.. 2018. Interferon-free treatment choice according to baseline RASs leads to high SVR rates in HCV genotype 1 infected patients. <i>Journal of Infection and Chemotherapy</i> , 24(7): 524-530	A1 Falsche Population
(205)	Perales, C.; Chen, Q.; Soria, M. E.; Gregori, J.; Garcia-Cehic, D.; Nieto-Aponte, L.; Castells, L.; Imaz, A.; Llorens-Revull, M.; Domingo, E.; Buti, M.; Esteban, J. I.; Rodriguez-Frias, F. Quer, J.. 2018. Baseline hepatitis C virus resistance-associated substitutions present at frequencies lower than 15% may be clinically significant. <i>Infection and Drug Resistance</i> , 11: 2207-2210	A5 Falscher Studientyp
(206)	Perpinan, E.; Caro-Perez, N.; Garcia-Gonzalez, N.; Gregori, J.; Gonzalez, P.; Bartres, C.; Soria, M. E.; Perales, C.; Lens, S.; Marino, Z.; Londono, M. C.; Ariza, X.; Koutsoudakis, G.; Quer, J.; Gonzalez-Candelas, F.; Forn, X. Perez-del-Pulgar, S.. 2018. Hepatitis C virus early kinetics and resistance-associated substitution dynamics during antiviral therapy with direct-acting antivirals. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , 25(12): 1515-1525	A1 Falsche Population
(207)	Persico, M.; Aglitti, A.; Aghemo, A.; Rendina, M.; Lleo, A.; Ciancio, A.; Di Marco, V.; Lampertico, P.; Brunetto, M. R.; Zuin, M.; Andreone, P.; Villa, E.; Troshina, G.; Calvaruso, V.; Degasperi, E.; Coco, B.; Giorgini, A.; Conti, F.; Di Leo, A.; Marzi, L.; Boccaccio, V.; Bollani, S.; Maisonneuve, P. Bruno, S.. 2018. High efficacy of direct-acting anti-viral agents in hepatitis C virus-infected cirrhotic patients with successfully treated hepatocellular carcinoma. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> , 47(12): 1705-1712	A1 Falsche Population
(208)	Peschel, G.; Moleda, L.; Baier, L.; Selgrad, M.; Schmid, S.; Scherer, M. N.; Muller, M. Weigand, K.. 2018. Safety of Direct-Acting Antiviral Therapy Regarding Renal Function in Post-Liver Transplant Patients Infected with Hepatitis C Virus and a 100% 12-Week Sustained Virologic Response-A Single-Center Study. <i>Transplantation Proceedings</i> , 50(5): 1444-1450	A1 Falsche Population
(209)	Petta, S.; Adinolfi, L. E.; Fracanzani, A. L.; Rini, F.; Caldarella, R.; Calvaruso, V.; Camma, C.; Ciaccio, M.; Di Marco, V.; Grimaudo, S.; Licata, A.; Marrone, A.; Nevola, R.; Pipitone, R. M.; Pinto, A.; Rinaldi, L.; Torres, D.; Tuttolomondo, A.; Valenti, L.; Fargion, S. Craxi, A.. 2018. Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis. <i>Journal of Hepatology</i> , 69(1): 18-24	A1 Falsche Population
(210)	Petersen, J. A. Singh, A.. 2018. Potentially Reversible Rapid-Onset Weakness: Recognizing Colchicine Toxicity. <i>American Journal of Medicine</i> , 131(2): e59-e60	A5 Falscher Studientyp
(211)	Pietsch, V.; Deterding, K.; Attia, D.; Ringe, K. I.; Heidrich, B.; Cornberg, M.; Gebel, M.; Manns, M. P.; Wedemeyer, H. Potthoff, A.. 2018. Long-term changes in liver elasticity in hepatitis C virus-infected patients with sustained virologic response after treatment with direct-acting antivirals. <i>United European Gastroenterology Journal</i> , 6(8): 1188-1198	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(212)	Pineda, J. A.; Morano-Amado, L. E.; Granados, R.; Macias, J.; Tellez, F.; Garcia-Deltoro, M.; Rios, M. J.; Collado, A.; Delgado-Fernandez, M.; Suarez-Santamaria, M.; Miralles-Alvarez, C.; Neukam, K.; Alados-Arboledas, J. C.; Albendin, H.; Aleman, M. R.; del Mar Alonso, M.; Asensi, V.; Blanco, M. J.; Borralló, J.; Cabo, R.; Camacho, A.; Casas, M. F.; Castro, A.; Cucurull, J.; Cuellar, S.; Cuenca, F.; de los Santos-Gil, I.; Duenas, C.; Fernandez, E.; Galera, C.; Galvez, M. C.; Garcia, D.; Geijo-Martinez, P.; Gomez, A.; Gomez, J. L.; Gutierrez, F.; Hernandez, J.; Llenas-Garcia, J.; Mancebo, M.; Marquez, M.; Martin, J. M.; Martinez, L.; Martinez-Alvarez, R.; Martinez Madrid, O.; del Mar Masia, M.; Merchante, N.; Merino, D.; Monje, P.; Nunez, R.; Omar, M.; Ortega, E.; Padilla, S.; Robledano, C.; Pelazas, R.; Perez, E.; Perez-Camacho, I.; Perez-Perez, M.; Pernas, B.; Portu, J. J.; Raffo, M.; Real, L. M.; Reina, G.; Rivero, A.; Rivero-Juarez, A.; Romero-Palacios, A.; Portilla, J.; Rubio, P.; Ryan-Murua, P.; de la Hoya, P. S.; Santos, J.; Serrano, M.; Toyas, C.; Vera-Mendez, F.; Vergara, A.; Hernandez, M. V. Garcia, D. V.. 2017. Week 4 response predicts sustained virological response to all-oral direct-acting antiviral-based therapy in cirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> , 23(6): 409.e5-409.e8	A1 Falsche Population
(213)	Pisaturo, M.; Minichini, C.; Starace, M.; Caroprese, M.; Macera, M.; Brancaccio, G.; De Pascalis, S.; Santonicola, A.; Galeota Lanza, A.; Zampino, R.; Cotticelli, G.; Sagnelli, E.; Gaeta, G. B. Coppola, N.. 2019. Hepatitis C late relapse in patients with directly acting antiviral-related sustained virological response at week 12. <i>Liver International</i> , 39(5): 844-853	A1 Falsche Population
(214)	Pockros, P. J.. 2013. Interferon-free regimens and direct-acting antiviral agents. <i>Gastroenterology and Hepatology</i> , 9(10): 653-655	A7 Falscher Publikationstyp
(215)	Ponziani, F. R.; Putignani, L.; Paroni Sterbini, F.; Petito, V.; Picca, A.; Del Chierico, F.; Reddel, S.; Calvani, R.; Marzetti, E.; Sanguinetti, M.; Gasbarrini, A. Pompili, M.. 2018. Influence of hepatitis C virus eradication with direct-acting antivirals on the gut microbiota in patients with cirrhosis. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> , 48(11-12): 1301-1311	A1 Falsche Population
(216)	Prasad, N.; Patel, M. R.; Pandey, A.; Jaiswal, A.; Bhadauria, D.; Kaul, A.; Sharma, R. K.; Mohindra, S.; Pandey, G.; Goel, A. Gupta, A.. 2018. Direct-acting antiviral agents in Hepatitis C Virus-infected renal allograft recipients: Treatment and outcome experience from single center. <i>Indian Journal of Nephrology</i> , 28(3): 220-225	A1 Falsche Population
(217)	Premji, R.; Roopnarinesingh, N.; Qazi, N. Nylen, E. S.. 2015. New-onset diabetes mellitus with exposure to ledipasvir and sofosbuvir. <i>Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports</i> , 3(4)	A5 Falscher Studientyp
(218)	Pyrsoopoulos, N.; Trilianos, P.; Lingiah, V. A.; Fung, P. Punnoose, M.. 2018. The safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin in the treatment of orthotopic liver transplant recipients with recurrent hepatitis C: Real-world data. <i>European Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> , 30(7): 761-765	A5 Falscher Studientyp
(219)	Radley, A.; Tait, J. Dillon, J. F.. 2017. DOT-C: A cluster randomised feasibility trial evaluating directly observed anti-HCV therapy in a population receiving opioid substitute therapy from community pharmacy. <i>International Journal of Drug Policy</i> , 47: 126-136	A1 Falsche Population
(220)	Ravens, S.; Hengst, J.; Schlapphoff, V.; Deterding, K.; Dhingra, A.; Schultze-Florey, C.; Koenecke, C.; Cornberg, M.; Wedemeyer, H. Prinz, I.. 2018. Human gammadelta T cell receptor repertoires in peripheral blood remain stable despite clearance of persistent hepatitis C virus infection by direct-acting antiviral drug therapy. <i>Frontiers in Immunology</i> , 9 (MAR) (no pagination)(510)	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(221)	Rivero-Juarez, A.; Camacho, A.; Brieva, T.; Frias, M.; Lopez-Lopez, P.; Risalde, M. A.; Machuca, I.; Caston, J. J.; Martinez-Peinado, A. Rivero, A.. 2018. Brief Report: Differential Timing of Cholesterol Increase During Successful HCV Therapy: Impact of Type of Drug Combination. <i>Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)</i> , 78(4): 437-440	A1 Falsche Population
(222)	Rizza, S. A.; Nehra, V. Temesgen, Z.. 2017. Sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination for treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. <i>Drugs of Today</i> , 53(8): 447-451	A7 Falscher Publikationstyp
(223)	Rosenthal, E.; Fougerou-Leurent, C.; Renault, A.; Carrieri, M. P.; Marcellin, F.; Garraffo, R.; Teicher, E.; Aumaitre, H.; Lacombe, K.; Bailly, F.; Billaud, E.; Chevaliez, S.; Dominguez, S.; Valantin, M. A.; Reynes, J.; Naqvi, A.; Cotte, L.; Metivier, S.; Leroy, V.; Dupon, M.; Allegre, T.; De Truchis, P.; Jeantils, V.; Chas, J.; Salmon-Ceron, D.; Morlat, P.; Neau, D.; Perre, P.; Piroth, L.; Pol, S.; Bourliere, M.; Pageaux, G. P.; Alric, L.; Zucman, D.; Girard, P. M.; Poizot-Martin, I.; Yazdanpanah, Y.; Raffi, F.; Pabic, E. L.; Tual, C.; Pailhe, A.; Amri, I.; Bellissant, E.; Molina, J. M.; Gerard, L.; Duvivier, C.; Lafeuillade, A.; Batisse, D.; Mortier, E.; Simon, A.; Makhloufi, D.; Michelet, C.; Cheret, A.; May, T.; Moreau, J.; de Ledinghen, V.; Rosa, I.; Ahmim, M.; Raimon, J.; Thierry, R. Martin, A.. 2018. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of ledipasvir/sofosbuvir in NS3/4A protease inhibitor-experienced individuals with hepatitis C virus genotype 1 and HIV coinfection with and without cirrhosis (ANRS HC31 SOFTRIH study). <i>HIV Medicine</i> , 19(3): 227-237	A1 Falsche Population
(224)	Rout, G.; Nayak, B.; Patel, A. H.; Gunjan, D.; Singh, V.; Kedia, S. Shalimar. 2019. Therapy with Oral Directly Acting Agents in Hepatitis C Infection Is Associated with Reduction in Fibrosis and Increase in Hepatic Steatosis on Transient Elastography. <i>Journal of Clinical and Experimental Hepatology</i> , 9(2): 207-214	A1 Falsche Population
(225)	Rupp, C.; Hippchen, T.; Neuberger, M.; Sauer, P.; Pfeiffenberger, J.; Stremmel, W.; Gotthardt, D. N.; Mehrabi, A. Weiss, K. H.. 2018. Successful combination of direct antiviral agents in liver-transplanted patients with recurrent hepatitis C virus. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , 24(12): 1353-1360	A1 Falsche Population
(226)	Russo, F. P.; Zanetto, A.; Campello, E.; Bulato, C.; Shalaby, S.; Spiezia, L.; Gavasso, S.; Franceschet, E.; Radu, C.; Senzolo, M.; Burra, P.; Lisman, T. Simioni, P.. 2018. Reversal of hypercoagulability in patients with HCV-related cirrhosis after treatment with direct-acting antivirals. <i>Liver International</i> , 38(12): 2210-2218	A1 Falsche Population
(227)	Rutledge, S. M.; Chung, R. T. Sise, M. E.. 2018. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with mixed cryoglobulinemic syndrome and cryoglobulinemic glomerulonephritis. <i>Hemodialysis International</i> , 22(Supplement 1): S81-S96	A7 Falscher Publikationstyp
(228)	Saab, S.; Barnard, A.; Challita, Y.; Adeniyi, A.; Aziz, A.; Choi, G.; Durazo, F. A.; El-Kabany, M. M.; Han, S. H. B. Busuttill, R. W.. 2018. Impact of sustained viral response with direct-acting agents on glycemic control and renal function in hepatitis c liver transplant recipients. <i>Experimental and Clinical Transplantation</i> , 16(4): 419-424	A5 Falscher Studientyp
(229)	Saab, S.; Rheem, J.; Jimenez, M. A.; Fong, T. M.; Mai, M. H.; Kachadoorian, C. A.; Esmailzadeh, N. L.; Bau, S. N.; Kang, S.; Ramirez, S. D.; Grotts, J.; Choi, G.; Durazo, F. A.; El-Kabany, M. M.; Han, S. B. Busuttill, R. W.. 2017. Effectiveness of Ledipasvir/Sofosbuvir with/without Ribavirin in Liver Transplant Recipients with Hepatitis C. <i>Journal of Clinical & Translational Hepatology</i> , 5(2): 101-108	A5 Falscher Studientyp
(230)	Sabbatini, M.; Capuano, I.; Camera, S.; Ferreri, L.; Buonanno, P.; Donnarumma, L.; Caporaso, N. Morisco, F.. 2018. Eradication of HCV in Renal Transplant Recipients and Its Effects on Quality of Life. <i>BioMed Research International</i> , 2018 (no pagination)(8953581)	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(231)	Saito, Y.; Imamura, M.; Uchida, T.; Osawa, M.; Teraoka, Y.; Fujino, H.; Nakahara, T.; Ono, A.; Murakami, E.; Kawaoka, T.; Miki, D.; Tsuge, M.; Serikawa, M.; Aikata, H.; Abe-Chayama, H.; Hayes, C. N.Chayama, K.. 2020. Ribavirin induces hepatitis C virus genome mutations in chronic hepatitis patients who failed to respond to prior daclatasvir plus asunaprevir therapy. <i>Journal of Medical Virology</i> , 92(2): 210-218	A1 Falsche Population
(232)	Sarigul, F.; Sayan, M.; User, U.Oztoprak, N.. 2019. Evaluation of direct acting antivirals efficiency in Turkish patients with chronic hepatitis C under strict rules. <i>Hepatitis Monthly</i> , 19 (3) (no pagination)(e62390)	A1 Falsche Population
(233)	Sasaki, R.; Meyer, K.; Moriyama, M.; Kato, N.; Yokosuka, O.; Ray, R. B.; Aurora, R.; Ray, R.Kanda, T.. 2019. Rapid hepatitis C virus clearance by antivirals correlates with immune status of infected patients. <i>Journal of Medical Virology</i> , 91(3): 411-418	A5 Falscher Studientyp
(234)	Schiavinato, A.; Zanetto, A.; Pantano, G.; Tosato, F.; Nabergoj, M.; Fogar, P.; Piva, E.; Gambato, M.; Franceschet, E.; Floreani, A.; Farinati, F.; Burra, P.; Russo, F. P.Plebani, M.. 2017. Polyclonal and monoclonal B lymphocytes response in HCV-infected patients treated with direct-acting antiviral agents. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , 24(12): 1168-1176	A1 Falsche Population
(235)	Sharafi, H.; Nikbin, M.; Alavian, S. H.; Behnava, B.Alavian, S. M.. 2017. Efficacy and safety of generic sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination in Iranian patients with chronic hepatitis C virus infection. <i>Hepatitis Monthly</i> , 17 (6) (no pagination)(e12216)	A1 Falsche Population
(236)	Shenk, M. E. R.; Ken, K. M.; Braudis, K.Fernandez, K. H.. 2018. Palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis associated with ledipasvir/sofosbuvir. <i>JAAD Case Reports</i> , 4(8): 808-810	A5 Falscher Studientyp
(237)	Shiha, G.; Esmat, G.; Hassany, M.; Soliman, R.; Elbasiony, M.; Fouad, R.; Elsharkawy, A.; Hammad, R.; Abdel-Razek, W.; Zakareya, T.; Kersey, K.; Massetto, B.; Osinusi, A.; Lu, S.; Brainard, D. M.; McHutchison, J. G.; Waked, I.Doss, W.. 2018. Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for 8 or 12 weeks for the treatment of HCV genotype 4 infection: results from a randomised phase III study in Egypt. <i>Gut</i> ,	A1 Falsche Population
(238)	Shiha, G.; Esmat, G.; Hassany, M.; Soliman, R.; Elbasiony, M.; Fouad, R.; Elsharkawy, A.; Hammad, R.; Abdel-Razek, W.; Zakareya, T.; Kersey, K.; Massetto, B.; Osinusi, A.; Lu, S.; Brainard, D. M.; McHutchison, J. G.; Waked, I.Doss, W.. 2019. Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for 8 or 12 weeks for the treatment of HCV genotype 4 infection: Results from a randomised phase III study in Egypt. <i>Gut</i> , 68(4): 721-728	A1 Falsche Population
(239)	Shimizu, H.; Matsui, K.; Iwabuchi, S.; Fujikawa, T.; Nagata, M.; Takatsuka, K.; Tanemura, H.; Nakazaki, H.; Nakano, M.Watanabe, T.. 2017. Relationship of hepatitis B virus infection to the recurrence of hepatocellular carcinoma after direct acting antivirals. <i>Indian Journal of Gastroenterology</i> , 36(3): 235-238	A5 Falscher Studientyp
(240)	Shirahashi, R.; Suda, T.; Okawa, O.; Tokutomi, N.Tamano, M.. 2019. Factors related to liver stiffness in patients with hepatitis c during direct-acting antiviral agent treatment. <i>Dokkyo Journal of Medical Sciences</i> , 46(2): 55-62	A1 Falsche Population
(241)	Shousha, H. I.; Akl, K.; Ragheb, S.; Medhat, E.Esmat, G.. 2018. Generic sofosbuvir/ledipasvir for treatment of naive, non-cirrhotic, easy to treat patients with chronic hepatitis c genotype 4: 8 vs. 12 weeks of treatment. <i>Hepatitis Monthly</i> , 18 (9) (no pagination)(e78777)	A1 Falsche Population
(242)	Shrivastava, S.; Bhatta, M.; Ward, H.; Romani, S.; Lee, R.; Rosenthal, E.; Osinusi, A.; Kohli, A.; Masur, H.; Kottlilil, S.Wilson, E.. 2018. Multitarget Direct-Acting Antiviral Therapy Is Associated With Superior Immunologic Recovery in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus. <i>Hepatology Communications</i> , 2(12): 1451-1466	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(243)	Shrivastava, S.; Wilson, E.; Poonia, B.; Tang, L.; Osinusi, A.; Kohli, A. Kottilil, S.. 2017. Augmentation of hepatitis C virus-specific immunity and sustained virologic response. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , 24(9): 742-749	A1 Falsche Population
(244)	Sidharthan, S.; Kohli, A.; Sims, Z.; Nelson, A.; Osinusi, A.; Masur, H. Kottilil, S.. 2015. Utility of hepatitis c viral load monitoring on Direct-Acting antiviral therapy. <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 60(12): 1743-1751	A1 Falsche Population
(245)	Simon, T. G.; Kim, A. Y.; Stamm, L. M.; Liu, L.; Mo, H.; Doehle, B.; Pang, P. S.; Brainard, D. M.; McHutchison, J. G.; Gustafson, J.; Lauer, G. M. Chung, R. T.. 2016. The safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir for the treatment of a nosocomial outbreak of HCV in patients with significant cardiovascular disease. <i>Antiviral Therapy</i> , 21(3): 185-194	A1 Falsche Population
(246)	Singh, A.; Kumari, S.; Kumar, P.; De, A. Singh, V.. 2018. Sofosbuvir with NS5A inhibitors in hepatitis C virus infection with severe renal insufficiency. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , 25(12): 1501-1506	A1 Falsche Population
(247)	Sivasankaran, M.; Venkatesikal, M.; Mythili, V.; Sankaranarayanan, S.; Jayaraman, D.; Patel, S.; Swaminathan, V. V.; Uppuluri, R. Raj, R.. 2018. Ushering a New Era in the Management of Hepatitis C in Children with Hematological Disorders. <i>Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion</i> , 34(4): 739-741	A5 Falscher Studientyp
(248)	Sogni, P.; Gilbert, C.; Lacombe, K.; Piroth, L.; Rosenthal, E.; Mialhes, P.; Gervais, A.; Esterle, L.; Chas, J.; Poizot-Martin, I.; Dominguez, S.; Simon, A.; Morlat, P.; Neau, D.; Zucman, D.; Bouchaud, O.; Lascoux-Combe, C.; Bani-Sadr, F.; Alric, L.; Goujard, C.; Vittecoq, D.; Billaud, E.; Aumaitre, H.; Boue, F.; Valantin, M. A.; Dabis, F.; Salmon, D. Wittkop, L.. 2016. All-oral Direct-acting Antiviral Regimens in HIV/Hepatitis C Virus-coinfected Patients With Cirrhosis Are Efficient and Safe: Real-life Results From the Prospective ANRS CO13-HEPAVIH Cohort. <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 63(6): 763-770	A1 Falsche Population
(249)	Solund, C.; Andersen, E. S.; Mossner, B.; Laursen, A. L.; Roge, B. T.; Kjaer, M. S.; Gerstoft, J.; Christensen, P. B.; Pedersen, M. S.; Schonning, K.; Fahnoe, U.; Bukh, J. Weis, N.. 2018. Outcome and adverse events in patients with chronic hepatitis C treated with direct-acting antivirals: A clinical randomized study. <i>European Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> , 30(10): 1177-1186	A1 Falsche Population
(250)	Springer, M.. 2016. [Not Available]. <i>MMW Fortschritte der Medizin</i> , 158(13): 10-1	A7 Falscher Publikationstyp
(251)	St. Clair-Brown, T. T.; Mast, E. Perez, L.. 2018. Galactorrhea as the initial presentation of cirrhosis. <i>Consultant</i> , 58(3): 121-123	A5 Falscher Studientyp
(252)	Stasi, C.; Sadalla, S.; Carradori, E.; Monti, M.; Petracchia, L.; Madia, F.; Gragnani, L. Zignego, A. L.. 2020. Longitudinal evaluation of liver stiffness and outcomes in patients with chronic hepatitis C before and after short- and long-term IFN-free antiviral treatment. <i>Current Medical Research and Opinion</i> , 36(2): 245-249	A1 Falsche Population
(253)	Steinebrunner, N.; Stein, K.; Sandig, C.; Bruckner, T.; Stremmel, W. Pathil, A.. 2018. Predictors of functional benefit of hepatitis C therapy in a 'real-life' cohort. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , 24(7): 852-861	A1 Falsche Population
(254)	Stepanova, M.; Younossi, I.; Racila, A. Younossi, Z. M.. 2018. Prediction of Health Utility Scores in Patients with Chronic Hepatitis C Using the Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Version (CLDQ-HCV). <i>Value in Health</i> , 21(5): 612-621	A5 Falscher Studientyp
(255)	Sterling, R. K.; Cherian, R.; Lewis, S.; Genter, K.; Driscoll, C.; Martin, K.; Goode, M. B.; Matherly, S.; Siddiqui, M. S.; Luketic, V. A.; Stravitz, R. T.; Puri, P.; Lee, H.; Smith, P.; Patel, V. Sanyal, A. J.. 2018. Treatment of HCV in the Department of Corrections in the Era of Oral Medications. <i>Journal of correctional health care : the official journal of the National Commission on Correctional Health Care</i> , 24(2): 127-136	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(256)	Suda, G.; Ogawa, K.; Yamamoto, Y.; Katagiri, M.; Furuya, K.; Kumagai, K.; Konno, J.; Kimura, M.; Kawagishi, N.; Ohara, M.; Umemura, M.; Ito, J.; Izumi, T.; Nakai, M.; Sho, T.; Natsuizaka, M.; Morikawa, K.; Tsubota, A.; Shimada, N.; Iio, E.; Tanaka, Y. Sakamoto, N.. 2017. Retreatment with sofosbuvir, ledipasvir, and add-on ribavirin for patients who failed daclatasvir and asunaprevir combination therapy. <i>Journal of Gastroenterology</i> , 52(10): 1122-1129	A1 Falsche Population
(257)	Sugimoto, R.; Iwasa, M.; Hara, N.; Tamai, Y.; Yoshikawa, K.; Ogura, S.; Tanaka, H.; Eguchi, A.; Yamamoto, N.; Kobayashi, Y.; Hasegawa, H. Takei, Y.. 2018. Changes in liver function and body composition by direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. <i>Hepatology Research</i> , 48(5): 337-344	A1 Falsche Population
(258)	Sugiura, A.; Joshita, S.; Umemura, T.; Yamazaki, T.; Fujimori, N.; Kimura, T.; Matsumoto, A.; Igarashi, K.; Usami, Y.; Wada, S.; Mori, H.; Shibata, S.; Yoshizawa, K.; Morita, S.; Furuta, K.; Kamijo, A.; Iijima, A.; Kako, S.; Maruyama, A.; Kobayashi, M.; Komatsu, M.; Matsumura, M.; Miyabayashi, C.; Ichijo, T.; Takeuchi, A.; Koike, Y.; Gibo, Y.; Tsukadaira, T.; Inada, H.; Kiyosawa, K. Tanaka, E.. 2018. Past history of hepatocellular carcinoma is an independent risk factor of treatment failure in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving direct-acting antivirals. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , 25(12): 1462-1471	A5 Falscher Studientyp
(259)	Sun, H. Y.; Cheng, P. N.; Tseng, C. Y.; Tsai, W. J.; Chiu, Y. C. Young, K. C.. 2018. Favouring modulation of circulating lipoproteins and lipid loading capacity by direct antiviral agents grazoprevir/elbasvir or ledipasvir/sofosbuvir treatment against chronic HCV infection. <i>Gut</i> , 67(7): 1342-1350	A1 Falsche Population
(260)	Sung, J. C.; Bosh, C.; Wyatt, B.; Miller, M.; Harty, A.; Del Bello, D.; Knight, S.; Dieterich, D. T.; Perumalswami, P. V. Branch, A. D.. 2020. Hepatitis C cure improved patient-reported outcomes in patients with and without liver fibrosis in a prospective study at a large urban medical center. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , 27(4): 350-359	A1 Falsche Population
(261)	Susser, S.; Dietz, J.; Schlevogt, B.; Zuckerman, E.; Barak, M.; Piazzolla, V.; Howe, A.; Hinrichsen, H.; Passmann, S.; Daniel, R.; Cornberg, M.; Mangia, A.; Zeuzem, S. Sarrazin, C.. 2017. Origin, prevalence and response to therapy of hepatitis C virus genotype 2k/1b chimeras. <i>Journal of Hepatology</i> , 67(4): 680-686	A5 Falscher Studientyp
(262)	Tachi, Y.; Hirai, T.; Kojima, Y.; Ishizu, Y.; Honda, T.; Kuzuya, T.; Hayashi, K.; Ishigami, M. Goto, H.. 2017. Liver stiffness measurement predicts hepatocellular carcinoma development in patients treated with direct-acting antivirals. <i>JGH Open</i> , 1(1): 44-49	A1 Falsche Population
(263)	Tachi, Y.; Hirai, T.; Kojima, Y.; Ishizu, Y.; Honda, T.; Kuzuya, T.; Hayashi, K.; Ishigami, M. Goto, H.. 2018. Liver stiffness reduction correlates with histological characteristics of hepatitis C patients with sustained virological response. <i>Liver International</i> , 38(1): 59-67	A1 Falsche Population
(264)	Tag-Adeen, M.; Sabra, A. M.; Akazawa, Y.; Ohnita, K. Nakao, K.. 2017. Impact of hepatitis C virus genotype-4 eradication following direct acting antivirals on liver stiffness measurement. <i>Hepatic Medicine: Evidence and Research</i> , 9: 45-53	A1 Falsche Population
(265)	Tahata, Y.; Sakamori, R.; Urabe, A.; Morishita, N.; Yamada, R.; Yakushijin, T.; Hiramatsu, N.; Doi, Y.; Kaneko, A.; Hagiwara, H.; Yamada, Y.; Hijioka, T.; Inada, M.; Tamura, S.; Imai, Y.; Furuta, K.; Kodama, T.; Hikita, H.; Tatsumi, T. Takehara, T.. 2018. Liver Fibrosis Is Associated With Corrected QT Prolongation During Ledipasvir/Sofosbuvir Treatment for Patients With Chronic Hepatitis C. <i>Hepatology Communications</i> , 2(8): 888-896	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(266)	Takeda, K.; Noguchi, R.; Namisaki, T.; Moriya, K.; Akahane, T.; Kitade, M.; Kawaratani, H.; Shimozaoto, N.; Kaji, K.; Takaya, H.; Sawada, Y.; Seki, K.; Fujinaga, Y.; Tsuji, Y.; Kubo, T.; Sato, S.; Saikawa, S.; Nakanishi, K.; Furukawa, M.; Kitagawa, K.; Ozutsumi, T.; Kaya, D.; Mitoro, A.; Mashitani, T.; Okura, Y.; Yamao, J. Yoshiji, H.. 2018. Efficacy and tolerability of interferon-free regimen for patients with genotype-1 HCV infection. <i>Experimental and Therapeutic Medicine</i> , 16(3): 2743-2750	A1 Falsche Population
(267)	Tamori, A.; Abiru, S.; Enomoto, H.; Kioka, K.; Korenaga, M.; Tani, J.; Enomoto, M.; Sugiyama, M.; Masaki, T.; Kawada, N.; Yatsushashi, H.; Nishiguchi, S. Mizokami, M.. 2018. Low incidence of hepatitis B virus reactivation and subsequent hepatitis in patients with chronic hepatitis C receiving direct-acting antiviral therapy. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , 25(5): 608-611	A5 Falscher Studientyp
(268)	Tang, L.; Parker, A.; Flores, Y.; Dellario, M.; Dickson, C.; Amoroso, A.; Kottlil, S. Wilson, E.. 2018. Treatment of hepatitis C with 8 weeks of ledipasvir/sofosbuvir: Highly effective in a predominantly black male patient population. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , 25(2): 205-208	A1 Falsche Population
(269)	Teegen, E. M.; Durr, M.; Maurer, M. M.; Eurich, F.; Vollbort, A.; Globke, B.; Bahra, M.; Blaeker, H.; Pratschke, J. Eurich, D.. 2019. Evaluation of histological dynamics, kidney function and diabetes in liver transplant patients after antiviral treatment with direct-acting antivirals: Therapy of HCV-recurrence. <i>Transplant Infectious Disease</i> , 21 (1) (no pagination)(e13020)	A1 Falsche Population
(270)	Thuluvath, P. J. Savva, Y.. 2018. Mental and physical health-related quality of life in patients with hepatitis C is related to baseline comorbidities and improves only marginally with hepatitis C cure. <i>Clinical and Translational Gastroenterology</i> , 9 (4) (no pagination)(16)	A1 Falsche Population
(271)	Tierney, A. R.; Huepfel, W.; Shaukat, A. P.; Lake, J. R.; Boldt, M.; Wang, Q. Hassan, M. A.. 2019. Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Infection in a Large Immigrant Community. <i>Journal of immigrant and minority health</i> , 21(3): 549-554	A1 Falsche Population
(272)	Townsend, K.; Meissner, E. G.; Sidharthan, S.; Sampson, M.; Remaley, A. T.; Tang, L.; Kohli, A.; Osinusi, A.; Masur, H. Kottlil, S.. 2016. Interferon-Free Treatment of Hepatitis C Virus in HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Subjects Results in Increased Serum Low-Density Lipoprotein Concentration. <i>AIDS Research and Human Retroviruses</i> , 32(5): 456-462	A1 Falsche Population
(273)	Toyoda, H.; Kumada, T.; Tada, T.; Mizuno, K.; Sone, Y.; Kaneoka, Y.; Maeda, A.; Akita, T. Tanaka, J.. 2018. Impact of previously cured hepatocellular carcinoma (HCC) on new development of HCC after eradication of hepatitis C infection with non-interferon-based treatments. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> , 48(6): 664-670	A1 Falsche Population
(274)	Toyoda, H.; Kumada, T.; Tada, T.; Yama, T. Mizuno, K.. 2018. Significance of day-1 viral response of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C receiving direct-acting antiviral therapy. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)</i> , 33(6): 1264-1270	A1 Falsche Population
(275)	Uemura, H.; Uchida, Y.; Kouyama, J. I.; Naiki, K.; Yamaba, S.; Fuchigami, A.; Saito, Y.; Shiokawa, K.; Fujii, Y.; Uchiya, H.; Nakazawa, M.; Ando, S.; Nakao, M.; Motoya, D.; Sugawara, K.; Inao, M.; Imai, Y.; Nakayama, N.; Tomiya, T. Mochida, S.. 2018. Retreatment with sofosbuvir/ledipasvir with or without lead-in interferon-beta injections in patients infected with genotype 1b hepatitis C virus after unsuccessful daclatasvir/asunaprevir therapy. <i>Hepatology Research</i> , 48(4): 233-243	A1 Falsche Population
(276)	Umamura, T.; Yamazaki, T.; Joshita, S.; Sugiura, A.; Fujimori, N.; Matsumoto, A.; Ota, M. Tanaka, E.. 2018. Quantitative analysis of serum chemokines associated with treatment failure of direct-acting antivirals in chronic hepatitis C. <i>Cytokine</i> , 111: 357-363	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(277)	VanOpdorp, J. R.; Ferrentino, N.; Strader, D. B.Lidofsky, S. D.. 2019. Utility of laboratory monitoring during hepatitis C treatment with ribavirin-free direct-acting antiviral regimens. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , 26(6): 778-781	A5 Falscher Studientyp
(278)	Vashakidze, E.; Imnadze, T.Mikadze, I.. 2018. Effective Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infections with Direct Acting Antivirals in Prisons System. <i>Georgian medical news</i> , (274): 112-116	A1 Falsche Population
(279)	Virlogeux, V.; Berthillon, P.; Bordes, I.; Larrat, S.; Crouy, S.; Scholtes, C.; Pradat, P.; Maynard, M.; Zoulim, F.; Leroy, V.; Chemin, I.; Trepo, C.Petit, M. A.. 2018. Anti-E1E2 antibodies status prior therapy favors direct-acting antiviral treatment efficacy. <i>Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology</i> , 42(4): 313-318	A1 Falsche Population
(280)	Visco-Comandini, U.; Lapa, D.; Lionetti, R.; Taibi, C.; Loiacono, L.; Montalbano, M.; Capobianchi, M. R.; D'Offizi, G.Garbuglia, A. R.. 2018. Significance of detectable HCV RNA below the limit of quantification in patients treated with DAAs using standard and ultrasensitive protocols. <i>Journal of Medical Virology</i> , 90(7): 1264-1271	A5 Falscher Studientyp
(281)	Vitrone, M.; Parrella, A.; Albisinni, R.; Durante-Mangoni, E.Zampino, R.. 2019. Dynamics and management of oral anticoagulant treatment in chronic hepatitis C patients undergoing therapy with direct antiviral agents. <i>Journal of Chemotherapy</i> , 31(2): 86-89	A1 Falsche Population
(282)	Walsh, C. E.; Workowski, K.; Terrault, N. A.; Sax, P. E.; Cohen, A.; Bowlus, C. L.; Kim, A. Y.; Hyland, R. H.; Han, B.; Wang, J.; Stamm, L. M.; Brainard, D. M.; McHutchison, J. G.; von Drygalski, A.; Rhame, F.; Fried, M. W.; Kouides, P.; Balba, G.Reddy, K. R.. 2017. Ledipasvir-sofosbuvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C and bleeding disorders. <i>Haemophilia</i> , 23(2): 198-206	A1 Falsche Population
(283)	Wang, X. X.; Luo, B. F.; Jiang, H. J.; Cong, X.; Jin, Q.; Ma, D. L.; Wei, L.Feng, B.. 2018. Recovery of natural killer cells is mainly in post-treatment period in chronic hepatitis C patients treated with sofosbuvir plus ledipasvir. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , 24(40): 4554-4564	A1 Falsche Population
(284)	Ward, K. M.; Falade-Nwulia, O.; Moon, J.; Sutcliffe, C. G.; Brinkley, S.; Haselhuhn, T.; Katz, S.; Herne, K.; Arteaga, L.; Mehta, S. H.; Latkin, C.; Brooner, R. K.Sulkowski, M. S.. 2019. A randomized controlled trial of cash incentives or peer support to increase HCV treatment for persons with HIV who use drugs: The CHAMPS study. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 6(4)	A1 Falsche Population
(285)	Watanabe, T.; Tokumoto, Y.; Joko, K.; Michitaka, K.; Horiike, N.; Tanaka, Y.; Tada, F.; Kisaka, Y.; Nakanishi, S.; Yamauchi, K.; Yukimoto, A.; Hirooka, M.; Abe, M.Hiasa, Y.. 2019. Predictors of hepatocellular carcinoma occurrence after direct-acting antiviral therapy in patients with hepatitis C virus infection. <i>Hepatology Research</i> , 49(2): 136-146	A1 Falsche Population
(286)	Wei, L.; Xie, Q.; Hou, J. L.; Tang, H.; Ning, Q.; Cheng, J.; Nan, Y.; Zhang, L.; Li, J.; Jiang, J.; McNabb, B.; Zhang, F.; Camus, G.; Mo, H.; Osinusi, A.; Brainard, D. M.; Gong, G.; Mou, Z.; Wu, S.; Wang, G.; Hu, P.; Gao, Y.; Jia, J.Duan, Z.. 2018. Ledipasvir/sofosbuvir for treatment-naive and treatment-experienced Chinese patients with genotype 1 HCV: an open-label, phase 3b study. <i>Hepatology International</i> , 12(2): 126-132	A1 Falsche Population
(287)	Werner, C. R.; Schwarz, J. M.; Egetemeyr, D. P.; Beck, R.; Malek, N. P.; Lauer, U. M.Berg, C. P.. 2016. Second-generation direct-acting-antiviral hepatitis C virus treatment: Efficacy, safety, and predictors of SVR12. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , 22(35): 8050-8059	A1 Falsche Population
(288)	Wiegand, J.; Schiefke, I.; Stein, K.; Berg, T.; Kullig, U.Ende, K.. 2017. Interferon-free treatment of chronic hepatitis C virus infection in patients with inherited bleeding disorders. <i>Hamostaseologie</i> , 37(2): 127-130	A5 Falscher Studientyp

#	Quelle	Ausschlussgrund
(289)	Williams, J.; Lucarelli, N.; Nicoll, A.Lubel, J.. 2019. Real-world Australian data reflect very high sustained virologic response at 12 weeks with direct acting antiviral therapy for hepatitis C and suggests highly achievable even in those without an end-of-treatment response. <i>Internal Medicine Journal</i> , 49(5): 666-669	A1 Falsche Population
(290)	Wilson, E. M.; Kattakuzhy, S.; Sidharthan, S.; Sims, Z.; Tang, L.; McLaughlin, M.; Price, A.; Nelson, A.; Silk, R.; Gross, C.; Akoth, E.; Mo, H.; Subramanian, G. M.; Pang, P. S.; McHutchison, J. G.; Osinusi, A.; Masur, H.; Kohli, A.Kottilil, S.. 2016. Successful retreatment of chronic HCV genotype-1 infection with ledipasvir and sofosbuvir after initial short course therapy with direct-acting antiviral regimens. <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 62(3): 280-288	A1 Falsche Population
(291)	Wyles, D.; Dvory-Sobol, H.; Svarovskaia, E. S.; Doehle, B. P.; Martin, R.; Afdhal, N. H.; Kowdley, K. V.; Lawitz, E.; Brainard, D. M.; Miller, M. D.; Mo, H.Gane, E. J.. 2016. Post-treatment resistance analysis of hepatitis C virus from phase II and III clinical trials of ledipasvir/sofosbuvir. <i>Journal of hepatology</i> , 14	A1 Falsche Population
(292)	Yang, Y.; Wu, F. P.; Wang, W. J.; Shi, J. J.; Li, Y. P.; Zhang, X.Dang, S. S.. 2019. Real life efficacy and safety of direct-acting antiviral therapy for treatment of patients infected with hepatitis C virus genotypes 1, 2 and 3 in northwest China. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , 25(44): 6551-6560	A1 Falsche Population
(293)	Yeh, M. L.; Huang, C. F.; Hsieh, M. H.; Ko, Y. M.; Chen, K. Y.; Liu, T. W.; Lin, Y. H.; Liang, P. C.; Hsieh, M. Y.; Lin, Z. Y.; Chen, S. C.; Huang, C. I.; Huang, J. F.; Kuo, P. L.; Dai, C. Y.; Yu, M. L.Chuang, W. L.. 2017. Reactivation of hepatitis B in patients of chronic hepatitis C with hepatitis B virus infection treated with direct acting antivirals. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)</i> , 32(10): 1754-1762	A1 Falsche Population
(294)	Yoh, K.; Nishikawa, H.; Enomoto, H.; Ishii, A.; Iwata, Y.; Miyamoto, Y.; Ishii, N.; Yuri, Y.; Hasegawa, K.; Nakano, C.; Nishimura, T.; Aizawa, N.; Sakai, Y.; Ikeda, N.; Takashima, T.; Takata, R.; Iijima, H.Nishiguchi, S.. 2017. Predictors associated with increase in skeletal muscle mass after sustained virological response in chronic hepatitis C treated with direct acting antivirals. <i>Nutrients</i> , 9 (10) (no pagination)(1135)	A5 Falscher Studientyp
(295)	Yoh, K.; Nishikawa, H.; Enomoto, H.; Iwata, Y.; Kishino, K.; Shimono, Y.; Hasegawa, K.; Nakano, C.; Takata, R.; Nishimura, T.; Aizawa, N.; Sakai, Y.; Ikeda, N.; Takashima, T.; Ishii, A.; Iijima, H.; Matsunaga, H.; Nakamura, H.Nishiguchi, S.. 2016. Comparison of sleep disorders in chronic hepatitis C patients treated with interferon-based therapy and direct acting antivirals using actigraphy. <i>Hepatology Research</i> , 46(13): 1358-1366	A1 Falsche Population
(296)	Yoshimasu, Y.; Furuichi, Y.; Kasai, Y.; Takeuchi, H.; Sugimoto, K.; Nakamura, I.Itoi, T.. 2019. Predictive factors for hepatocellular carcinoma occurrence or recurrence after direct-acting antiviral agents in patients with chronic hepatitis C. <i>Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases</i> , 28(1): 63-71	A5 Falscher Studientyp
(297)	Younossi, Z. M.; Stepanova, M.; Asselah, T.; Foster, G.; Patel, K.; Brau, N.; Swain, M.; Tran, T.; Esteban, R.; Colombo, M.; Pianko, S.; Henry, L.Bourliere, M.. 2018. Hepatitis C in Patients with Minimal or No Hepatic Fibrosis: The Impact of Treatment and Sustained Virologic Response on Patient-Reported Outcomes. <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 66(11): 1742-1750	A1 Falsche Population
(298)	Younossi, Z. M.; Stepanova, M.; Henry, L.; Han, K. H.; Ahn, S. H.; Lim, Y. S.; Chuang, W. L.; Kao, J. H.; Nguyen, K. V.; Lai, C. L.; Chan, H. L.Wei, L.. 2018. Sofosbuvir and ledipasvir are associated with high sustained virologic response and improvement of health-related quality of life in East Asian patients with hepatitis C virus infection. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , 25(12): 1429-1437	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(299)	Younossi, Z. M.; Stepanova, M.; Henry, L.; Han, K. H.; Ahn, S. H.; Lim, Y. S.; Chuang, W. L.; Kao, J. H.; Nguyen, K. V.; Lai, C. L.; Chan, H. L. Y. Wei, L.. 2018. Sofosbuvir and ledipasvir are associated with high sustained virologic response and improvement of health-related quality of life in East Asian patients with hepatitis C virus infection. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , 25(12): 1429-1437	A1 Falsche Population
(300)	Younossi, Z. M.; Stepanova, M.; Henry, L.; Nader, F.; Younossi, Y. Hunt, S.. 2016. Adherence to treatment of chronic hepatitis C: From interferon containing regimens to interferon and ribavirin free regimens. <i>Medicine (United States)</i> , 95 (28) (no pagination)(e4151)	A1 Falsche Population
(301)	Younossi, Z. M.; Stepanova, M.; Omata, M.; Mizokami, M.; Walters, M. Hunt, S.. 2016. Quality of life of Japanese patients with chronic hepatitis C treated with ledipasvir and sofosbuvir. <i>Medicine (United States)</i> , 95 (33) (no pagination)(405)	A1 Falsche Population
(302)	Younossi, Z.; Brown, A.; Buti, M.; Fagiuoli, S.; Mauss, S.; Rosenberg, W.; Serfaty, L.; Srivastava, A.; Smith, N.; Stepanova, M. Beckerman, R.. 2016. Impact of eradicating hepatitis C virus on the work productivity of chronic hepatitis C (CH-C) patients: An economic model from five European countries. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , 23(3): 217-226	A5 Falscher Studientyp
(303)	Zanetto, A.; Shalaby, S.; Vitale, A.; Mescoli, C.; Ferrarese, A.; Gambato, M.; Franceschet, E.; Germani, G.; Senzolo, M.; Romano, A.; Angeli, P.; Rugge, M.; Farinati, F.; Forton, D. M.; Cillo, U.; Burra, P. Russo, F. P.. 2017. Dropout rate from the liver transplant waiting list because of hepatocellular carcinoma progression in hepatitis C virus-infected patients treated with direct-acting antivirals. <i>Liver Transplantation</i> , 23(9): 1103-1112	A1 Falsche Population
(304)	Zhou, S. N.; Zhang, N.; Liu, Z. W.; Zhang, D. L.; Tang, R. J.; Su, H. B. Zhang, M.. 2016. [Short-term efficacy of Harvoni in treatment of hepatitis C after liver transplantation]. <i>Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih</i> , 24(5): 392-4	A1 Falsche Population
a: Die Studie wird von den Autoren selbst als observational eingeordnet und beschrieben. Ausgehend davon wird sie entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen.		

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-57: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge (Anhang 4-D)	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-5)
Clinicaltrials.gov	135	(Laufende Nr. 1-135)	0
EU-CTR	33	(Laufende Nr. 136-168)	0
WHO-ICTRP	181	(Laufende Nr. 169-349)	0
Summe	$\Sigma=349$	$\Sigma=349$	$\Sigma=0$

Tabelle 4-58: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01193478	A Multiple Ascending Dose Study of GS 5885 in Previously Untreated Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193478	A1 Falsche Population
(2)	NCT01260350	Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260350	A1 Falsche Population
(3)	NCT01353248	GS 5885 Administered Concomitantly With GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) in Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353248	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(4)	NCT01356160	GS-5885 Alone or in Combination With GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01356160	A1 Falsche Population
(5)	NCT01371578	Oral Antivirals (GS-5885, Tegobuvir, and/or GS-9451) With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Experienced Subjects With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371578	A1 Falsche Population
(6)	NCT01384383	GS-5885, GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a (PEG) and Ribavirin in Treatment-Naïve Subjects With Chronic Genotype 1 Hep C Virus Infection and IL28B CC Genotype. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384383	A1 Falsche Population
(7)	NCT01434498	GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) in Interferon Ineligible or Intolerant Subjects With Chronic Genotype 1a or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434498	A1 Falsche Population
(8)	NCT01435226	GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 1a Or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435226	A1 Falsche Population
(9)	NCT01457755	Gilead Sustained Virologic Response (SVR) Registry. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457755	A1 Falsche Population
(10)	NCT01457768	A Gilead Sequence Registry of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457768	A1 Falsche Population
(11)	NCT01701401	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination (FDC) With and Without Ribavirin for the Treatment of HCV. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701401	A1 Falsche Population
(12)	NCT01726517	Safety and Efficacy of LDV/SOF Fixed-Dose Combination (FDC) ± Ribavirin in HCV Genotype 1 Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726517	A1 Falsche Population
(13)	NCT01768286	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects With Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768286	A1 Falsche Population
(14)	NCT01805882	Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805882	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(15)	NCT01826981	Efficacy and Safety of Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection in Participants With Chronic Genotype 1, 2, 3, or 6 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826981	A1 Falsche Population
(16)	NCT01851330	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-3). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851330	A1 Falsche Population
(17)	NCT01878799	Study of A Combination Pill With GS-7977 and GS-5885 for Hepatitis C in People With HIV. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01878799	A1 Falsche Population
(18)	NCT01924949	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Adults With Nosocomial Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924949	A1 Falsche Population
(19)	NCT01938430	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin in Subjects With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938430	A1 Falsche Population
(20)	NCT01958281	Sofosbuvir Plus Ribavirin, or Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With HCV Infection and Renal Insufficiency. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958281	A1 Falsche Population
(21)	NCT01965535	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Cirrhotic Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965535	A1 Falsche Population
(22)	NCT01975675	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir ± Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01975675	A1 Falsche Population
(23)	NCT01984294	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination With Ribavirin or GS-9669 in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984294	A1 Falsche Population
(24)	NCT01987453	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01987453	A1 Falsche Population
(25)	NCT02010255	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination Plus Ribavirin in Participants With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02010255	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(26)	NCT02021656	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021656	A1 Falsche Population
(27)	NCT02057003	Real-life Security and Efficacy of DAA-based Therapy in HCV/HIV-Coinfected Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057003	A1 Falsche Population
(28)	NCT02073656	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 or 4 HCV and HIV-1 Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073656	A1 Falsche Population
(29)	NCT02081079	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 4 or 5 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081079	A1 Falsche Population
(30)	NCT02120300	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Sofosbuvir + Ribavirin for Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Inherited Bleeding Disorders. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120300	A1 Falsche Population
(31)	NCT02125500	Pilot Study to Assess Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-dose Combination in Treatment Experienced Subjects With Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 - HIV Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125500	A1 Falsche Population
(32)	NCT02128217	Sofosbuvir-Containing Regimens Without Interferon For Treatment of Acute Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02128217	A1 Falsche Population
(33)	NCT02202980	Efficacy and Safety of Oral Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202980	A1 Falsche Population
(34)	NCT02219685	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination on Cerebral Metabolism and Neurocognition in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219685	A1 Falsche Population
(35)	NCT02226549	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Vedoprevir With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226549	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(36)	NCT02249182	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination +/- Ribavirin in Adolescents and Children With Chronic HCV-Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02249182	A5 Falscher Studientyp
(37)	NCT02251717	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251717	A1 Falsche Population
(38)	NCT02301936	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 or 24 Weeks in Genotype 1 or 4 HCV Infected Adults With Sickle Cell Disease. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301936	A1 Falsche Population
(39)	NCT02309918	HepNet Acute HCV IV - LDV/SOF FDC in Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02309918	A1 Falsche Population
(40)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333292	A1 Falsche Population
(41)	NCT02339038	Community-based Treatment of Chronic Hepatitis C Mono-infection and Coinfection With HIV in the District of Columbia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339038	A1 Falsche Population
(42)	NCT02347345	Immunologic Effects of HCV Therapy With HARVONI in HCV Genotype 1 Chronically Mono-infected Active and Former IDUs. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347345	A1 Falsche Population
(43)	NCT02350569	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination Administered in Patients Infected With Chronic Genotype 1 or 4 HCV for Use in the Peri-Operative Liver Transplantation Setting. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02350569	A1 Falsche Population
(44)	NCT02363517	The TAP Study: Treating People Who Inject Drugs in Community-Based Settings Using a Social Network Approach. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02363517	A1 Falsche Population
(45)	NCT02402218	CHAMPS Study: Chronic Hepatitis C Management to Improve Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402218	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(46)	NCT02405013	Feasibility, Tolerance and Efficacy of Interferon-free, Antiviral Treatment With Sofosbuvir + Ribavirin for the Treatment of Genotype 2 and Sofosbuvir/Ledipasvir for the Treatment of Genotype 1 and 4 Hepatitis C Virus-infected Patients in West and Central Africa. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405013	A1 Falsche Population
(47)	NCT02413593	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination Tablet With Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-naive Adults With Chronic HCV Genotype 3 Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413593	A1 Falsche Population
(48)	NCT02421211	A Study to Investigate the Pharmacokinetic Interactions Between Simeprevir and Ledipasvir in a Treatment Regimen Consisting of Simeprevir, Sofosbuvir, and Ledipasvir in Treatment-naive Participants With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02421211	A1 Falsche Population
(49)	NCT02457611	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed-Dose Combination (FDC) for 6 Weeks in Adults With Acute Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Chronic Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457611	A1 Falsche Population
(50)	NCT02469012	Neurocognitive Performance and Emotional State in HCV Patients With IFN-free Antiviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469012	A1 Falsche Population
(51)	NCT02470858	Triple DAAs Regimen in Treating Non-cirrhotic HCV GT1b Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02470858	A1 Falsche Population
(52)	NCT02472886	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472886	A1 Falsche Population
(53)	NCT02478229	Early Treatment With Sofosbuvir (SOF) and Ledipasvir (LDV) to Prevent HCV Recurrence After Liver Transplantation (OLT). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478229	A1 Falsche Population
(54)	NCT02480166	Comparative Efficacy of Fixed-dose Combination Sofosbuvir + Ledipasvir, 8 vs. 12 Weeks in Chronic Hepatitis C Genotype 6. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480166	A1 Falsche Population
(55)	NCT02480387	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV and HIV-1 Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480387	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(56)	NCT02482077	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT2 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02482077	A1 Falsche Population
(57)	NCT02487030	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination, With or Without Ribavirin, in Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487030	A1 Falsche Population
(58)	NCT02503735	Effect of Harvoni on Proteinuria and eGFR in Hepatitis C Virus Associated Chronic Kidney Disease (CKD). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503735	A1 Falsche Population
(59)	NCT02510300	A Registry for Adolescent and Pediatric Participants Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02510300	A5 Falscher Studientyp
(60)	NCT02533934	Sofosbuvir Based DAA Therapy in HIV/HCV Coinfected Pre or Post Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533934	A1 Falsche Population
(61)	NCT02555943	DAAs Treatment for Chronic HCV/HBV Co-infection Patients(DASCO). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555943	A1 Falsche Population
(62)	NCT02573376	Antiviral Pharmacology and Adherence in Drug Users. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02573376	A1 Falsche Population
(63)	NCT02576314	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT3 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576314	A1 Falsche Population
(64)	NCT02583685	Switching Regimen in Treating Cirrhotic HCV GT1b Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583685	A1 Falsche Population
(65)	NCT02588287	Effects of Sofosbuvir/Ledipasvir Treatment on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588287	A1 Falsche Population
(66)	NCT02591277	Use-Results Surveillance Study of Harvoni® in Japanese Patients With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591277	A1 Falsche Population
(67)	NCT02597166	Effects of Harvoni in Patients With Decompensated Cirrhosis Due to Hepatitis C Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597166	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(68)	NCT02600351	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in HCV Infected Participants Who Have Failed Prior Treatment With Sofosbuvir-based Therapies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600351	A1 Falsche Population
(69)	NCT02601573	Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 3 (GT3) Infection (MK-5172-083). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601573	A1 Falsche Population
(70)	NCT02605304	12 Weeks of Ledipasvir (LDV)/Sofosbuvir (SOF) With Weight-based Ribavirin vs. 24 Weeks of LDV/SOF. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605304	A1 Falsche Population
(71)	NCT02609893	Pilot Treatment as Prevention for HCV Among Persons Who Actively Inject Drugs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609893	A1 Falsche Population
(72)	NCT02613403	Efficacy and Safety of Grazoprevir (+) Uprifosbuvir (+) Ruzasvir (MK-3682B) (MK-5172 + MK-3682 + MK-8408) Fixed Dose Combination in Chronic HCV Participants Failing Prior Antiviral Treatment (MK-3682-021). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613403	A1 Falsche Population
(73)	NCT02613871	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV and HBV Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613871	A1 Falsche Population
(74)	NCT02628717	Interferon/Ribavirin-Free Sofosbuvir Based Treatment (AURIC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628717	A1 Falsche Population
(75)	NCT02631772	LIVE-C-Free: Early and Late Treatment of Hepatitis C With Sofosbuvir/Ledipasvir in Liver Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631772	A1 Falsche Population
(76)	NCT02638233	Therapy With Ledipasvir/Sofosbuvir in Patients With Genotype 1 HCV Infection Receiving Opiate Substitution Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638233	A1 Falsche Population
(77)	NCT02657694	Reviewing DAA Efficacy Managing Patient Treatment In Online Neighbourhoods. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657694	A1 Falsche Population
(78)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02660905	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(79)	NCT02683005	Study of Hepatitis C Treatment During Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02683005	A1 Falsche Population
(80)	NCT02691728	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 and 4 HCV Infection With Autoimmune Disease. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02691728	A1 Falsche Population
(81)	NCT02705534	Sofosbuvir, Ledipasvir, Ribavirin for Hepatitis C Cirrhotics, Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02705534	A1 Falsche Population
(82)	NCT02707601	Efficacy, Safety, and Tolerability of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Treatment for HIV/HCV Co-infected Participants Who Switch to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) or Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (F/R/TAF) Prior to LDV/SOF HCV Treatment. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707601	A1 Falsche Population
(83)	NCT02717949	Oral Hepatitis C Treatment for Indolent Lymphoma (OPTImaL) Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717949	A1 Falsche Population
(84)	NCT02738333	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic Genotype 2 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738333	A1 Falsche Population
(85)	NCT02740556	Evaluation of HepCure Toolkit to Improve Harvoni Adherence. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740556	A1 Falsche Population
(86)	NCT02758509	Impact of Antiviral Therapy on Gastroesophageal Varices.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758509	A1 Falsche Population
(87)	NCT02759861	Determine the Efficacy and Safety of Harvoni in Genotype 1 Chronic Hepatitis c Infected People Who Are Alcoholics. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759861	A1 Falsche Population
(88)	NCT02760355	Extrahepatic Insulin Resistance in Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760355	A1 Falsche Population
(89)	NCT02768961	Program of Screening, Prevention and Elimination of Hepatitis C in Penitentiary Institutions in Cantabria (JAILFREE-C). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768961	A1 Falsche Population
(90)	NCT02771405	Impact of Interferon Free Regimens in Patients With Chronic HCV and Successfully Treated HCC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771405	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(91)	NCT02786537	Study of Oral Treatments for Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786537	A1 Falsche Population
(92)	NCT02825212	Efficacy of All-Oral Anti-Viral Therapy for Symptomatic Hepatitis C Virus Infection-Related Cryoglobulinemia. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825212	A1 Falsche Population
(93)	NCT02836925	Ledipasvir+Sofosbuvir and Sofosbuvir+Velpatasvir for Pts With Indolent Bcell Lymphoma Associated With HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836925	A1 Falsche Population
(94)	NCT02858180	Hepatitis C Virus(HCV) Heart and Lung Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858180	A1 Falsche Population
(95)	NCT02868242	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination in the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Pediatric Participants Undergoing Cancer Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868242	A1 Falsche Population
(96)	NCT02951364	Harvoni in Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Korea. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951364	A1 Falsche Population
(97)	NCT02959359	DAA in the Risk of Recurrence After Curative Treatment of HCC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959359	A1 Falsche Population
(98)	NCT02964091	Simplifying Hepatitis C Antiviral Therapy in Rwanda for Elsewhere in the Developing World. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964091	A1 Falsche Population
(99)	NCT02992457	Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Based Regimens in the Treatment of Egyptian Patients With Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992457	A1 Falsche Population
(100)	NCT03032666	Sofosbuvir/Ledipasvir for Hepatitis C Genotype 1-6 in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia: An Open Label Trial. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032666	A1 Falsche Population
(101)	NCT03036839	Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection Who Are on Dialysis for End Stage Renal Disease. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036839	A1 Falsche Population
(102)	NCT03061032	Treatment of Hepatitis C Virus Infection With Generic Sofosbuvir/Ledipasvir in Iranian Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061032	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(103)	NCT03063723	Dynamic Changes of Monocytes and NK Cells of CHC Patient Treated by DAAs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03063723	A1 Falsche Population
(104)	NCT03118674	Harvoni Treatment Porphyria Cutanea Tarda. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118674	A1 Falsche Population
(105)	NCT03126370	Effects of Ledipasvir/Sofosbuvir on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126370	A1 Falsche Population
(106)	NCT03133065	Early Treatment of Recurrent HCV- Infection Post Liver Transplantation in the Era of DAAs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133065	A1 Falsche Population
(107)	NCT03149289	Hepatitis C Virus Infection in Patients With Hemoglobinopathies. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149289	A1 Falsche Population
(108)	NCT03164902	Digimeds to Optimize Adherence in Patients With Hepatitis C and Increased Risk for Nonadherence. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164902	A1 Falsche Population
(109)	NCT03169348	The Effect of Direct Antiviral Therapy on Hepatitis c Virus-related Thrombocytopenia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169348	A5 Falscher Studientyp
(110)	NCT03188276	The Relationship Between MDSCs and NK Cells Activity of CHC Patient Treated by DAAs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03188276	A1 Falsche Population
(111)	NCT03261349	Antiviral Agent HARVONI® for the Treatment of HCV-associated Indolent B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03261349	A1 Falsche Population
(112)	NCT03279133	Ledipasvir/Sofosbuvir Treatment for Hepatitis C in HCT Recipients.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03279133	A1 Falsche Population
(113)	NCT03312023	Ledipasvir/Sofosbuvir for Hepatitis B Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312023	A1 Falsche Population
(114)	NCT03343444	Safety & Efficacy of Sofosbuvir 400mg/Ledipasvir 90mg in the Treatment of Chronic Hepatitis C Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03343444	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(115)	NCT03402165	Serum Alpha-fetoprotein Levels and Response to Direct Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03402165	A1 Falsche Population
(116)	NCT03423641	An Observational Study of the Safety of Direct-acting Antivirals in Patients With Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423641	A1 Falsche Population
(117)	NCT03481036	DAA Therapy in Pediatric Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481036	A1 Falsche Population
(118)	NCT03483987	Re-treatment of HCV Following DAA Failure. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483987	A1 Falsche Population
(119)	NCT03488485	Management of Patients With Hepatitis C in a Public Health Care Setting: The Punjab Model. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488485	A1 Falsche Population
(120)	NCT03639207	IFNL4 Genotype for Predicting Response to Ledipasvir/Sofosbuvir. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639207	A1 Falsche Population
(121)	NCT03702218	Hepatitis C Positive Donor Into Hepatitis C Negative Recipients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702218	A1 Falsche Population
(122)	NCT03721627	Chronic Hepatitis C Treatment in Egyptian Children With Gaucher Disease.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03721627	A5 Falscher Studientyp
(123)	NCT03743727	Treatment of Egyptian Hepatitis C Genotype 4 Infected Children and Adolescents With Combined Ledipasvir/Sofosbuvir. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03743727	A5 Falscher Studientyp
(124)	NCT03764345	Eight Weeks Sofosbuvir/Ledipasvir in HCV Infected Children Aged 4 to 10 Years. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764345	A5 Falscher Studientyp
(125)	NCT03823911	Cardiovascular Disease in HIV and Hepatitis C: Risk Outcomes After Hepatitis C Eradication. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823911	A1 Falsche Population
(126)	NCT03880682	Direct Acting Antivirals for HCV Infection in Kidney Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03880682	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(127)	NCT03888729	Simplifying HCV Treatment in Rwanda for Elsewhere in the Developing World: Pangenotypic and Retreatment Study (SHARED3). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03888729	A1 Falsche Population
(128)	NCT03903185	Pharmacokinetics of Ledipasvir/Sofosbuvir in Hepatitis C Virus-Infected Children With Hematological Malignancy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03903185	A5 Falscher Studientyp
(129)	NCT03961828	Hyalornic Acid Level in β -Thalassemic Children Treated for Hepatitis C Virus. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03961828	A1 Falsche Population
(130)	NCT03965286	Effect of Direct AntiViral Drugs of Chronic HCV on eGFR in Assuit University Hospital. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03965286	A1 Falsche Population
(131)	NCT04038320	Simplified Antiviral Treatment Strategy for Hepatitis C in Ukraine. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038320	A1 Falsche Population
(132)	NCT04047680	eGFR Evolution in HCV Patients Receiving SOF-based or SOF-free DAAs. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04047680	A1 Falsche Population
(133)	NCT04063839	HCV Treatment in a Low-threshold Clinic. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04063839	A1 Falsche Population
(134)	NCT04211844	Metabolic Changes in Chronic HCV Patients Receiving DAAs. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211844	A1 Falsche Population
(135)	NCT04353986	PK of SOF/LED in HCV - Infected Adolescents With Haematological Disorders. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353986	A1 Falsche Population
EU-CTR			
(136)	2011-000456-42	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Response Guided Therapy with GS 5885 Alone or in Combination with GS-9451 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treat [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000456-42	A1 Falsche Population
(137)	2011-000944-43	A Phase 2 Randomized, Open-Label Study of GS-5885 Administered Concomitantly with GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) to Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000944-43	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(138)	2011-000945-19	A Long Term Follow-up Registry for Subjects Who Achieve a Sustained Virologic Response to Treatment in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	A1 Falsche Population
(139)	2011-000946-39	A Long Term Follow-up Registry Study of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A1 Falsche Population
(140)	2011-002748-28	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) Compared with GS-5885, GS-9451 with Tegobuvir or RBV in Treatment-Experienced Subject [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28	A1 Falsche Population
(141)	2012-003387-43	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003387-43	A1 Falsche Population
(142)	2013-001081-42	Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination - The HepNet Acute HCV IV Study. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001081-42	A1 Falsche Population
(143)	2013-002296-17	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks with Ribavirin or for [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002296-17	A1 Falsche Population
(144)	2013-002607-33	Pilot study to assess efficacy and safety of Sofosbuvir/Ledipasvir (GS-5885) fixed-dose combination with Ribavirin in NS3/4A protease inhibitor-experienced subjects with HCV genotype 1 infection an [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002607-33	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(145)	2013-002802-30	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin Administered in Subjects Infected with Chronic HCV who ha [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002802-30	A1 Falsche Population
(146)	2013-003978-27	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Subjects with Chronic Ge [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003978-27	A1 Falsche Population
(147)	2014-001245-24	An open-Label, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination ± ribavirin for 12 or 24 weeks in chronic genotype 1 HCV infected subjects who p [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001245-24	A1 Falsche Population
(148)	2014-001249-26	A Registry for Subjects with Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment with a Sofosbuvir-Based Regimen without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection in Gilead- [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001249-26	A1 Falsche Population
(149)	2014-002121-35	A Phase 2, Open Label Study to Evaluate The Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) Tablet for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients with Chroni [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002121-35	A1 Falsche Population
(150)	2014-003578-17	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination in Adolescents and Children with Chronic HCV-Infection. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003578-17	A5 Falscher Studientyp
(151)	2014-004674-42	A Long Term Follow-up Registry for Adolescent and Pediatric Subjects Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004674-42	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(152)	2014-004812-12	Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed-Dose Combination (FDC) for 6 Weeks in Subjects with Acute Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) and C [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004812-12	A1 Falsche Population
(153)	2014-005589-31	4 Week treatment for Injecting Drug Users with chronic hepatitis C. A phase 4, post marketing randomized clinical open label trial comparing 4 weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir (co-formulated) and Ri [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005589-31	A1 Falsche Population
(154)	2015-000459-25	A Phase 2, 2-panel, Open-label, Randomized Study to Investigate the Pharmacokinetic Interactions Between Simeprevir and Ledipasvir in a Treatment Regimen Consisting of Simeprevir, Sofosbuvir, and L [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000459-25	A1 Falsche Population
(155)	2015-000690-13	A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults with Chronic HCV Infection.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000690-13	A1 Falsche Population
(156)	2015-001483-19	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (MK-5172 + MK-3682 + MK-8408 Fixed Dose Combination (FDC)) in Subjects with [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001483-19	A1 Falsche Population
(157)	2015-001956-31	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001956-31	A1 Falsche Population
(158)	2015-002087-17	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection (ENDURANCE-1). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002087-17	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(159)	2015-003570-32	A Phase 1 Relative Bioavailability and Food Effect Study of a Pediatric Granules Formulation of Ledipasvir/Sofosbuvir in Healthy Adult Subjects. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003570-32	A1 Falsche Population
(160)	2015-005004-28	Stratified Treatment OPTimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005004-28	A1 Falsche Population
(161)	2015-005577-20	A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV [...]). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005577-20	A1 Falsche Population
(162)	2015-005616-14	A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-493/ABT-530 in Adult Post-Liver or Post-Renal Transplant Recipients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005616-14	A1 Falsche Population
(163)	2016-000318-31	Ledipasvir and sofosbuvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in patients without cirrhosis. HepNed-001 study. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000318-31	A1 Falsche Population
(164)	2016-003489-25	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir in Subjects with Genotype 1, 4, 5 and 6 Chronic HCV Infection Who are on Dialysis for End Stage [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003489-25	A1 Falsche Population
(165)	2016-004876-23	A Single Arm, Open Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir(GLE)/Pibrentasvir(PIB) in Treatment Naïve Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1 – 6 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004876-23	A1 Falsche Population
(166)	2016-005081-60	MULTICENTER CLINICAL TRIAL TO DETERMINE THE INFLUENCE OF TREATMENT WITH DIRECT ANTIVIRAL AGENTS IN THE GLOMERULAR AND TUBULAR FUNCTION OF PATIENTS WITH CHRONIC HCV HEPATITIS. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005081-60	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(167)	2017-003956-22	A Phase 1 Relative Bioavailability and Food Effect Study of a Pediatric Oral Granule Formulation of Ledipasvir/Sofosbuvir in Healthy Adult Subjects. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003956-22	A1 Falsche Population
(168)	2018-003741-42	A Phase 2, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination in the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Pediatric Subjects Underg [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003741-42	A1 Falsche Population
WHO-ICTRP			
(169)	ACTRN12617000935336	Standard versus minimal Monitoring: Pragmatic trial in hepatitis C Treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000935336	A1 Falsche Population
(170)	ACTRN12618001843246	A Phase 1b Open-Label, Proof of Concept Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Novel Hepatitis B Virus (HBV) Combination Therapies in Chronic Hepatitis B (CHB) Subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001843246	A1 Falsche Population
(171)	ChiCTR-OPC-16008158	Safety and efficacy of sofosbuvir plus ledipasvir for Chinese hepatitis C patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16008158	A1 Falsche Population
(172)	CTRI/2016/11/007468	An observational study to understand usage and effect of combination of ledipasvir and sofosbuvir in adult patients with Hepatitis C Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/11/007468	A1 Falsche Population
(173)	CTRI/2018/04/013390	A clinical trial to study Safety and effectiveness of sofosbuvir, ledipasvir and daclatasvir in HCV patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013390	A1 Falsche Population
(174)	CTRI/2019/04/018385	Improvement of Mood and Cognition in patients with chronic hepatitis C infection after specific treatment for HCV. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018385	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(175)	DRKS00005758	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) Compared With GS-5885, GS-9451 With Tegobuvir or RBV in Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 1a or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005758	A1 Falsche Population
(176)	DRKS00005770	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination (FDC) +/- Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naive Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005770	A1 Falsche Population
(177)	DRKS00006863	Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination - The HepNet Acute HCV IV Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006863	A1 Falsche Population
(178)	EUCTR2011-000456-42-GB	A study to evaluate how different combinations of antiviral agents, when given with standard medicines, affect the treatment outcome of patients infected with the Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000456-42-GB	A1 Falsche Population
(179)	EUCTR2011-000944-43-DE	A study to evaluate the effects of the combination of 4 oral antiviral agents for the treatment of patients infected with the Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000944-43-DE	A1 Falsche Population
(180)	EUCTR2011-000945-19-DE	A long-term study to follow patients infected with chronic Hepatitis C who achieved a cure following treatment in a Gilead clinical trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000945-19-DE	A1 Falsche Population
(181)	EUCTR2011-000945-19-FR	A long-term study to follow patients infected with chronic Hepatitis C who achieved a cure following treatment in a Gilead clinical trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000945-19-FR	a1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(182)	EUCTR2011-000946-39-DE	A long-term study to follow patients infected with chronic Hepatitis C who did not achieve a cure following treatment in a Gilead clinical trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000946-39-DE	A1 Falsche Population
(183)	EUCTR2011-002748-28-DE	A study with four oral anti-Hepatitis drugs in patients with Hepatitis C who have already had at least one round of treatment. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002748-28-DE	A1 Falsche Population
(184)	EUCTR2012-003387-43-GB	An international study to assess the safety and efficacy of a combination of new investigational drugs in patients with chronic hepatitis C virus infection. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003387-43-GB	A1 Falsche Population
(185)	EUCTR2013-001081-42-DE	Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001081-42-DE	A1 Falsche Population
(186)	EUCTR2013-002607-33-FR	Study to assess efficacy and safety of Sofosbuvir/Ledipasvir (GS-5885) fixed-dose combination with Ribavirin in treatment experienced subjects with HCV genotype 1 infection and HIV co-infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002607-33-FR	A1 Falsche Population
(187)	EUCTR2013-002802-30-BE	An international study to assess the safety and efficacy of a combination of new investigational drugs in hepatitis C virus infected patients with advanced liver disease or require treatment after liver transplantation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002802-30-BE	A1 Falsche Population
(188)	EUCTR2014-002121-35-DE	An international study to assess the safety and efficacy of a combination of new investigational drugs in hepatitis C virus infected patients with advanced liver disease or require treatment after kidney transplantation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002121-35-DE	A1 Falsche Population
(189)	EUCTR2014-003578-17-GB	A study with Ledipasvir/Sofosbuvir for adolescents and children with chronic Hepatitis C infection. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003578-17-GB	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(190)	EUCTR2014-003578-17-Outside-EU/EEA	A study with Ledipasvir/Sofosbuvir for adolescents and children with chronic Hepatitis C infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003578-17-Outside-EU/EEA	A5 Falscher Studientyp
(191)	EUCTR2014-004812-12-DE	An international study to assess the safety and efficacy of a combination of an approved drug combination in different type of patient, namely patients acutely infected with Hepatitis C virus who are also chronically infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004812-12-DE	A1 Falsche Population
(192)	EUCTR2014-005589-31-DK	4 Week treatment for Injecting Drug Users with chronic hepatitis C. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005589-31-DK	A1 Falsche Population
(193)	EUCTR2015-000459-25-BE	A Study to Research what the body does with the study drug after treatment with Simeprevir, Sofosbuvir and Ledipasvir in patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection who have not yet started anti-viral treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000459-25-BE	A1 Falsche Population
(194)	EUCTR2015-000690-13-EE	A study to assess the safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir in adults with chronic HCV infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000690-13-EE	A1 Falsche Population
(195)	EUCTR2015-001956-31-DK	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001956-31-DK	A1 Falsche Population
(196)	EUCTR2015-003570-32-Outside-EU/EEA	Bioavailability and food effects of the paediatric formulation of LDV/SOF in adult subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003570-32-Outside-EU/EEA	A1 Falsche Population
(197)	EUCTR2015-005004-28-GB	Stratified Treatment OPTimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005004-28-GB	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(198)	EUCTR2016-000318-31-NL	Ledipasvir and sofosbuvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in patients without cirrhosis. HepNed-001 study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000318-31-NL	A1 Falsche Population
(199)	EUCTR2016-003489-25-BE	A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Ledipasvir/Sofosbuvir for Subjects with hepatitis C who are on dialysis for kidney disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003489-25-BE	A1 Falsche Population
(200)	EUCTR2016-005081-60-ES	NFLUENCE OF TREATMENT WITH DIRECT ANTIVIRAL AGENTS IN THE GLOMERULAR AND TUBULAR FUNCTION OF PATIENTS WITH CHRONIC HCV HEPATITIS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005081-60-ES	A1 Falsche Population
(201)	EUCTR2017-003956-22-Outside-EU/EEA	A clinical study in healthy adults to compare the bioavailability of Harvoni tablets to that of pediatric granules. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003956-22-Outside-EU/EEA	A1 Falsche Population
(202)	IRCT20100228003449N29	?Effect of sofosbuvir/ ledipasvir on COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20100228003449N29	A1 Falsche Population
(203)	IRCT2016050717413N15	Effect of Combination Therapy with Ledipasvir and Sofosbuvir (Hepasbuvir Plus) for Treatment of Patients with Hepatitis C Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016050717413N15	A1 Falsche Population
(204)	IRCT2017020210417N6	The effect of generic drugs in treatment of chronic hepatitis C patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017020210417N6	A1 Falsche Population
(205)	IRCT2017022213776N4	Bioequivalence study of ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg tablets under fasting conditions. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017022213776N4	A1 Falsche Population
(206)	ISRCTN37915093	STOP HCV-1 – Stratified Treatment Optimisation for HCV-1. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN37915093	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(207)	ISRCTN53731135	Evaluation of a low-energy femtosecond laser in cataract surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN53731135	A1 Falsche Population
(208)	JPRN-jRCTs051180003	LDF/SOF for decompensated cirrhosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180003	A1 Falsche Population
(209)	JPRN-jRCTs051180110	Non-randomized clinical trial of the efficacy of Ledipasvir and Sofosbuvir in children with genotype 1 hepatitis C virus infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180110	A1 Falsche Population
(210)	JPRN-UMIN000017992	Study of drug resistance virus in Sofosbuvir/ Ledipasvir combination therapy to genotype 1 chronic hepatitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017992	A1 Falsche Population
(211)	JPRN-UMIN000018561	Efficacy and safety of ledipasvir and sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018561	A1 Falsche Population
(212)	JPRN-UMIN000018854	efficacy of interferon-beta preceding sofosbuvir and ledipasvir combination therapy in genotype 1b HCV infected patients who failed to daclatasvir and asunaprevir therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018854	A2 Falsche Intervention
(213)	JPRN-UMIN000019011	A Study on Predictors of Treatment Response to Sofosbuvir and Ledipasvir Therapy in Patients with genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019011	A1 Falsche Population
(214)	JPRN-UMIN000019400	Prospective study of Sofosbuvir and Ledipasvir for HCV genotype 1 infected Japanese patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019400	A7 Falscher Publikations typ
(215)	JPRN-UMIN000019468	Evaluation of the efficacy of sofosbuvir and ledipasvir for Japanese hepatitis C patients: a prospective study in real-life settings. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019468	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(216)	JPRN-UMIN000019801	Identification of Biomarkers for Prediction of Hepatocellular Carcinoma after Elimination of Hepatitis C Virus by Antiviral Medicine, Harvoni. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019801	A1 Falsche Population
(217)	JPRN-UMIN000020009	An explosive study on add-on effects of ribavirin in sofosbui and ledipasvir combination therapy for patients who failed to daclatasvir and asunaprevir combination therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020009	A1 Falsche Population
(218)	JPRN-UMIN000020048	Effect of Sofosbuvir or Ledipasvir/Sofosbuvir Therapy on Liver Fibrosis in Japanese Patients with Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020048	A1 Falsche Population
(219)	JPRN-UMIN000021011	Analysis of iron metabolism during Ledipasvir/Sofosbuvir treatment in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021011	A1 Falsche Population
(220)	JPRN-UMIN000021790	Efficacy and safety on effects of ribavirin with sofosbui and ledipasvir combination therapy for patients who failed to daclatasvir and asunaprevir combination therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021790	A1 Falsche Population
(221)	JPRN-UMIN000021969	Efficacy and safe of Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin in Patients who failed Daclatasvir/Asunaprevir with chronic hepatitis C-multicenter, pilot study-. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021969	A1 Falsche Population
(222)	JPRN-UMIN000022418	Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir/ribavirin combination therapy for failures to daculatasvir/asunaprevir combination therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022418	A1 Falsche Population
(223)	JPRN-UMIN000022566	To calculate efficacy and safety of LDV/SOF to HCV genotype 2, Phase 3b randomised non-blinded multiceter trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022566	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(224)	JPRN-UMIN000022567	To calculate the efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 for HCV in Japan, Randomised non-blinded multicenter trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022567	A1 Falsche Population
(225)	JPRN-UMIN000023271	Post marketing study of sofosbuvir and ledipasvir for genotype 1 hepatitis C virus infection. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023271	A1 Falsche Population
(226)	JPRN-UMIN000024007	Effectiveness and safety of ledipasvir and sofosbuvir for patients infected with HCV genotype 1 in clinical practices. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024007	A1 Falsche Population
(227)	JPRN-UMIN000025085	Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ledipasvir/sofosbuvir, elbasvir /grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir after curative treatment of HCV-Related HCC - Prospective multicenter-cooperative cohort study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025085	A1 Falsche Population
(228)	JPRN-UMIN000027371	Research for evaluation of efficacy and safety of DAA therapy in HIV/HCV co-infected patients disorders. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027371	A1 Falsche Population
(229)	JPRN-UMIN000027851	Efficacy and safety of Ledipasvir/Sofosbuvir in chronic hepatitis C of Genotype1b with chronic kidney disease (eGFR30-60ml/min/1.73m ²). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027851	A1 Falsche Population
(230)	JPRN-UMIN000027860	Examination of the treatment prediction factor of Ledipasvir/Sofosbuvir in chronic hepatitis C of Genotype1b. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027860	A1 Falsche Population
(231)	JPRN-UMIN000031239	Investigation of the efficacy and safety of ledipasvir and sofosbuvir therapy for Genotype 1 Hepatitis C Virus infection in patients with decompensated cirrhosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031239	A1 Falsche Population
(232)	JPRN-UMIN000038604	Efficacy and safety of Ledipasvir Plus Sofosbuvir in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. ICTRP. <=. [Zugriffsdatum: years-old]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038604	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(233)	NCT01193478	A Multiple Ascending Dose Study of GS 5885 in Previously Untreated Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01193478	A1 Falsche Population
(234)	NCT01260350	Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01260350	A1 Falsche Population
(235)	NCT01353248	GS 5885 Administered Concomitantly With GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) in Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01353248	A1 Falsche Population
(236)	NCT01356160	GS-5885 Alone or in Combination With GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01356160	A1 Falsche Population
(237)	NCT01371578	Oral Antivirals (GS-5885, Tegobuvir, and/or GS-9451) With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Experienced Subjects With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01371578	A1 Falsche Population
(238)	NCT01384383	GS-5885, GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a (PEG) and Ribavirin in Treatment-Naïve Subjects With Chronic Genotype 1 Hep C Virus Infection and IL28B CC Genotype. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01384383	A1 Falsche Population
(239)	NCT01434498	GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) in Interferon Ineligible or Intolerant Subjects With Chronic Genotype 1a or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01434498	A1 Falsche Population
(240)	NCT01435226	GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 1a Or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01435226	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(241)	NCT01652339	Clinical Trial to Assess the Pharmacokinetic Characteristics of Lodivixx Tab. 5/160mg in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01652339	A1 Falsche Population
(242)	NCT01701401	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination (FDC) With and Without Ribavirin for the Treatment of HCV. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701401	A1 Falsche Population
(243)	NCT01726517	Safety and Efficacy of LDV/SOF Fixed-Dose Combination (FDC) ± Ribavirin in HCV Genotype 1 Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01726517	A1 Falsche Population
(244)	NCT01768286	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects With Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01768286	A1 Falsche Population
(245)	NCT01805882	Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01805882	A1 Falsche Population
(246)	NCT01819779	Clinical Trial to Assess the Pharmacokinetic Characteristics of Lodivixx Tab. 5/160mg in Healthy Male Subjects (N=60). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01819779	A1 Falsche Population
(247)	NCT01826981	Efficacy and Safety of Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection in Participants With Chronic Genotype 1, 2, 3, or 6 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01826981	A1 Falsche Population
(248)	NCT01851330	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-3). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01851330	A1 Falsche Population
(249)	NCT01878799	Study of A Combination Pill With GS-7977 and GS-5885 for Hepatitis C in People With HIV. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01878799	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(250)	NCT01924949	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Adults With Nosocomial Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01924949	A1 Falsche Population
(251)	NCT01938430	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin in Subjects With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01938430	A1 Falsche Population
(252)	NCT01958281	Sofosbuvir Plus Ribavirin, or Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With HCV Infection and Renal Insufficiency. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01958281	A1 Falsche Population
(253)	NCT01965535	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Cirrhotic Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01965535	A1 Falsche Population
(254)	NCT01975675	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir ± Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01975675	A1 Falsche Population
(255)	NCT01984294	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination With Ribavirin or GS-9669 in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984294	A1 Falsche Population
(256)	NCT01987453	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01987453	A1 Falsche Population
(257)	NCT02021656	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02021656	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(258)	NCT02073656	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 or 4 HCV and HIV-1 Co-infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073656	A1 Falsche Population
(259)	NCT02081079	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 4 or 5 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02081079	A1 Falsche Population
(260)	NCT02120300	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Sofosbuvir + Ribavirin for Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Inherited Bleeding Disorders. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02120300	A1 Falsche Population
(261)	NCT02125500	Pilot Study to Assess Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-dose Combination in Treatment Experienced Subjects With Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 - HIV Co-infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125500	A1 Falsche Population
(262)	NCT02128217	Sofosbuvir-Containing Regimens Without Interferon For Treatment of Acute Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02128217	A1 Falsche Population
(263)	NCT02202980	Efficacy and Safety of Oral Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202980	A1 Falsche Population
(264)	NCT02219685	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination on Cerebral Metabolism and Neurocognition in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219685	A1 Falsche Population
(265)	NCT02226549	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Vedoprevir With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection and Cirrhosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02226549	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(266)	NCT02249182	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination +/-Ribavirin in Adolescents and Children With Chronic HCV-Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02249182	A5 Falscher Studientyp
(267)	NCT02292706	A Registry for Participants With Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment With a Sofosbuvir-Based Regimen Without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292706	A1 Falsche Population
(268)	NCT02301936	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 or 24 Weeks in Genotype 1 or 4 HCV Infected Adults With Sickle Cell Disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02301936	A1 Falsche Population
(269)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02333292	A1 Falsche Population
(270)	NCT02339038	Community-based Treatment of Chronic Hepatitis C Monoinfection and Coinfection With HIV in the District of Columbia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339038	A1 Falsche Population
(271)	NCT02345252	Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345252	A1 Falsche Population
(272)	NCT02347345	Immunologic Effects of HCV Therapy With HARVONI in HCV Genotype 1 Chronically Mono-infected Active and Former IDUs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02347345	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(273)	NCT02350569	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination Administered in Patients Infected With Chronic Genotype 1 or 4 HCV for Use in the Peri-Operative Liver Transplantation Setting. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02350569	A1 Falsche Population
(274)	NCT02351271	Cataract Surgery: Femto LDV Z8 Versus Conventional. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351271	A1 Falsche Population
(275)	NCT02405013	Feasibility, Tolerance and Efficacy of Interferon-free, Antiviral Treatment With Sofosbuvir + Ribavirin for the Treatment of Genotype 2 and Sofosbuvir/Ledipasvir for the Treatment of Genotype 1 and 4 Hepatitis C Virus-infected Patients in West and Central Africa. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02405013	A1 Falsche Population
(276)	NCT02413593	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination Tablet With Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-naive Adults With Chronic HCV Genotype 3 Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02413593	A1 Falsche Population
(277)	NCT02421211	A Study to Investigate the Pharmacokinetic Interactions Between Simeprevir and Ledipasvir in a Treatment Regimen Consisting of Simeprevir, Sofosbuvir, and Ledipasvir in Treatment-naive Participants With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02421211	A1 Falsche Population
(278)	NCT02470858	Triple DAAs Regimen in Treating Non-cirrhotic HCV GT1b Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02470858	A1 Falsche Population
(279)	NCT02478229	Early Treatment With Sofosbuvir (SOF) and Ledipasvir (LDV) to Prevent HCV Recurrence After Liver Transplantation (OLT). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02478229	A1 Falsche Population
(280)	NCT02480166	Comparative Efficacy of Fixed-dose Combination Sofosbuvir + Ledipasvir, 8 vs. 12 Weeks in Chronic Hepatitis C Genotype 6. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02480166	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(281)	NCT02480387	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV and HIV-1 Co-infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02480387	A1 Falsche Population
(282)	NCT02482077	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT2 Infected Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02482077	A1 Falsche Population
(283)	NCT02487030	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination, With or Without Ribavirin, in Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02487030	A1 Falsche Population
(284)	NCT02503735	Effect of Harvoni on Proteinuria and eGFR in Hepatitis C Virus Associated Chronic Kidney Disease (CKD). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02503735	A1 Falsche Population
(285)	NCT02510300	A Registry for Adolescent and Pediatric Participants Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02510300	A5 Falscher Studientyp
(286)	NCT02531399	Measurement of Total Retinal Blood Flow During Flicker Stimulation in Healthy Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02531399	A1 Falsche Population
(287)	NCT02533141	Effect of Simvastatin Withdrawal on Ocular Endothelial Function. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02533141	A1 Falsche Population
(288)	NCT02533934	Sofosbuvir Based DAA Therapy in HIV/HCV Coinfected Pre or Post Liver Transplant. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02533934	A1 Falsche Population
(289)	NCT02555943	DAAs Treatment for Chronic HCV/HBV Co-infection Patients (DASCO). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555943	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(290)	NCT02576314	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT3 Infected Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576314	A1 Falsche Population
(291)	NCT02583685	Switching Regimen in Treating Cirrhotic HCV GT1b Subjects. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02583685	A1 Falsche Population
(292)	NCT02588287	Effects of Sofosbuvir/Ledipasvir Treatment on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02588287	A1 Falsche Population
(293)	NCT02591277	Use-Results Surveillance Study of Harvoni® in Japanese Patients With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591277	A1 Falsche Population
(294)	NCT02597166	Effects of Harvoni in Patients With Decompensated Cirrhosis Due to Hepatitis C Genotype 1 Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597166	A1 Falsche Population
(295)	NCT02600351	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in HCV Infected Participants Who Have Failed Prior Treatment With Sofosbuvir-based Therapies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600351	A1 Falsche Population
(296)	NCT02605304	12 Weeks of Ledipasvir (LDV)/Sofosbuvir (SOF) With Weight-based Ribavirin vs. 24 Weeks of LDV/SOF. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02605304	A1 Falsche Population
(297)	NCT02613871	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV and HBV Coinfection. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02613871	A1 Falsche Population
(298)	NCT02631772	LIVE-C-Free: Early and Late Treatment of Hepatitis C With Sofosbuvir/Ledipasvir in Liver Transplant Recipients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631772	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(299)	NCT02638233	Therapy With Ledipasvir/Sofosbuvir in Patients With Genotype 1 HCV Infection Receiving Opiate Substitution Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638233	A1 Falsche Population
(300)	NCT02657694	Reviewing DAA Efficacy Managing Patient Treatment In Online Neighbourhoods. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657694	A1 Falsche Population
(301)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02660905	A1 Falsche Population
(302)	NCT02683005	Study of Hepatitis C Treatment During Pregnancy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02683005	A1 Falsche Population
(303)	NCT02691728	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 and 4 HCV Infection With Autoimmune Disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02691728	A1 Falsche Population
(304)	NCT02705534	Sofosbuvir, Ledipasvir, Ribavirin for Hepatitis C Cirrhotics, Genotype 1. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02705534	A1 Falsche Population
(305)	NCT02717949	Oral Hepatitis C Treatment for Indolent Lymphoma (OPTImaL) Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717949	A1 Falsche Population
(306)	NCT02738333	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic Genotype 2 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738333	A1 Falsche Population
(307)	NCT02740556	Evaluation of HepCure Toolkit to Improve Harvoni Adherence. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02740556	A1 Falsche Population
(308)	NCT02758509	Impact of Antiviral Therapy on Gastroesophageal Varices. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758509	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(309)	NCT02759861	Determine the Efficacy and Safety of Harvoni in Genotype 1 Chronic Hepatitis c Infected People Who Are Alcoholics. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759861	A1 Falsche Population
(310)	NCT02760355	Extrahepatic Insulin Resistance in Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760355	A1 Falsche Population
(311)	NCT02768961	Program of Screening, Prevention and Elimination of Hepatitis C in Penitentiary Institutions in Cantabria (JAILFREE-C). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02768961	A1 Falsche Population
(312)	NCT02771405	Impact of Interferon Free Regimens in Patients With Chronic HCV and Successfully Treated HCC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771405	A1 Falsche Population
(313)	NCT02786537	Study of Oral Treatments for Hepatitis C. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02786537	A1 Falsche Population
(314)	NCT02825212	Efficacy of All-Oral Anti-Viral Therapy for Symptomatic Hepatitis C Virus Infection-Related Cryoglobulinemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02825212	A1 Falsche Population
(315)	NCT02836925	Ledipasvir+Sofosbuvir and Sofosbuvir+Velpatasvir for Pts With Indolent Bcell Lymphoma Associated With HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02836925	A1 Falsche Population
(316)	NCT02858180	Hepatitis C Virus (HCV) Heart and Lung Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858180	A1 Falsche Population
(317)	NCT02868242	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination in the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Pediatric Participants Undergoing Cancer Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02868242	A1 Falsche Population
(318)	NCT02951364	Harvoni in Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Korea. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951364	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(319)	NCT02959359	DAA in the Risk of Recurrence After Curative Treatment of HCC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02959359	A1 Falsche Population
(320)	NCT02964091	Simplifying Hepatitis C Antiviral Therapy in Rwanda for Elsewhere in the Developing World. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964091	A1 Falsche Population
(321)	NCT02992457	Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Based Regimens in the Treatment of Egyptian Patients With Hepatitis C Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02992457	A1 Falsche Population
(322)	NCT03005210	A Study of Sofosbuvir and Ledipasvir From Magicbuvir Plus 90/400 mg Tablets (Magic Pharma, Egypt) Versus Harvoni 90/400 mg Tablets (Gilead Sciences, USA). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03005210	A1 Falsche Population
(323)	NCT03032666	Sofosbuvir/Ledipasvir for Hepatitis C Genotype 1-6 in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia: An Open Label Trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03032666	A1 Falsche Population
(324)	NCT03036839	Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With Chronic HCV Infection Who Are on Dialysis for End Stage Renal Disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03036839	A1 Falsche Population
(325)	NCT03061032	Treatment of Hepatitis C Virus Infection With Generic Sofosbuvir/Ledipasvir in Iranian Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03061032	A1 Falsche Population
(326)	NCT03063723	Dynamic Changes of Monocytes and NK Cells of CHC Patient Treated by DAAs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03063723	A1 Falsche Population
(327)	NCT03118674	Harvoni Treatment Porphyria Cutanea Tarda. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03118674	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(328)	NCT03126370	Effects of Ledipasvir/Sofosbuvir on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126370	A1 Falsche Population
(329)	NCT03169348	The Effect of Direct Antiviral Therapy on Hepatitis c Virus-related Thrombocytopenia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169348	A5 Falscher Studientyp
(330)	NCT03188276	The Relationship Between MDSCs and NK Cells Activity of CHC Patient Treated by DAAs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03188276	A1 Falsche Population
(331)	NCT03261349	Antiviral Agent HARVONI® for the Treatment of HCV-associated Indolent B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03261349	A1 Falsche Population
(332)	NCT03279133	Ledipasvir/Sofosbuvir Treatment for Hepatitis C in HCT Recipients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03279133	A1 Falsche Population
(333)	NCT03312023	Ledipasvir/Sofosbuvir for Hepatitis B Virus Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03312023	A1 Falsche Population
(334)	NCT03343444	Safety & Efficacy of Sofosbuvir 400mg/Ledipasvir 90mg in the Treatment of Chronic Hepatitis C Adolescents. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03343444	A1 Falsche Population
(335)	NCT03351894	Comparison of Clinical Outcomes in Ziemer Femtosecond Versus Conventional Phacoemulsification Surgery. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03351894	A1 Falsche Population
(336)	NCT03402165	Serum Alpha-fetoprotein Levels and Response to Direct Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03402165	A1 Falsche Population
(337)	NCT03446430	Validation of Laser Doppler Vibrometer (LDV) for Measurement of Arterial Stiffness in Hypertensive Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446430	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(338)	NCT03525132	Study of the Retinal Vascularization by Laser Doppler Velocimetry Coupled With an Adaptive Optics Camera (AO-LDV). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525132	A1 Falsche Population
(339)	NCT03639207	IFNL4 Genotype for Predicting Response to Ledipasvir/Sofosbuvir. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639207	A1 Falsche Population
(340)	NCT03648333	Clinical Trial to Assess the Pharmacokinetic Characteristics of Lodivixx Tab. 5/160mg in Healthy Male Subjects (N=27). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03648333	A1 Falsche Population
(341)	NCT03721627	Chronic Hepatitis C Treatment in Egyptian Children With Gaucher Disease. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03721627	A5 Falscher Studientyp
(342)	NCT03743727	Treatment of Egyptian Hepatitis C Genotype 4 Infected Children and Adolescents With Combined Ledipasvir/Sofosbuvir. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03743727	A5 Falscher Studientyp
(343)	NCT03764345	Eight Weeks Sofosbuvir/Ledipasvir in HCV Infected Children Aged 4 to 10 Years. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03764345	A5 Falscher Studientyp
(344)	NCT03903185	Pharmacokinetics of Ledipasvir/Sofosbuvir in Hepatitis C Virus-Infected Children With Hematological Malignancy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03903185	A5 Falscher Studientyp
(345)	NCT03953053	Safety and Efficacy of FLACS With the FEMTO LDV Z8 Laser Compared to Conventional Cataract Surgery in Chinese Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03953053	A1 Falsche Population
(346)	NCT03961828	Hyalornic Acid Level in β -Thalassemic Children Treated for Hepatitis C Virus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03961828	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(347)	NCT04211844	Metabolic Changes in Chronic HCV Patients Receiving DAAS. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04211844	A1 Falsche Population
(348)	NCT04353986	PK of SOF/LED in HCV - Infected Adolescents With Haematological Disorders. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353986	A1 Falsche Population
(349)	NTR5729	Ledipasvir and sofosbuvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in patients without cirrhosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5729	A2 Falsche Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-59: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM

Register	Treffervzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge (Anhang 4-D)	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-32)
Clinicaltrials.gov	135	(Laufende Nr. 1-134)	1
EU-CTR	33	(Laufende Nr. 135-166)	1
WHO-ICTRP	181	(Laufende Nr. 167-344)	3
Summe	$\Sigma=349$	$\Sigma=344$	$\Sigma=5$

Tabelle 4-60: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01193478	A Multiple Ascending Dose Study of GS 5885 in Previously Untreated Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193478	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(2)	NCT01260350	Open-Labelled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260350	A1 Falsche Population
(3)	NCT01353248	GS 5885 Administered Concomitantly With GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) in Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353248	A1 Falsche Population
(4)	NCT01356160	GS-5885 Alone or in Combination With GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01356160	A1 Falsche Population
(5)	NCT01371578	Oral Antivirals (GS-5885, Tegobuvir, and/or GS-9451) With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Experienced Subjects With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371578	A1 Falsche Population
(6)	NCT01384383	GS-5885, GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a (PEG) and Ribavirin in Treatment-Naïve Subjects With Chronic Genotype 1 Hep C Virus Infection and IL28B CC Genotype. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384383	A1 Falsche Population
(7)	NCT01434498	GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) in Interferon Ineligible or Intolerant Subjects With Chronic Genotype 1a or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434498	A1 Falsche Population
(8)	NCT01435226	GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 1a Or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435226	A1 Falsche Population
(9)	NCT01457755	Gilead Sustained Virologic Response (SVR) Registry. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457755	A1 Falsche Population
(10)	NCT01457768	A Gilead Sequence Registry of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457768	A1 Falsche Population
(11)	NCT01701401	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination (FDC) With and Without Ribavirin for the Treatment of HCV. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701401	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(12)	NCT01726517	Safety and Efficacy of LDV/SOF Fixed-Dose Combination (FDC) ± Ribavirin in HCV Genotype 1 Subjects. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726517	A1 Falsche Population
(13)	NCT01768286	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects With Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768286	A1 Falsche Population
(14)	NCT01805882	Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805882	A1 Falsche Population
(15)	NCT01826981	Efficacy and Safety of Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection in Participants With Chronic Genotype 1, 2, 3, or 6 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826981	A1 Falsche Population
(16)	NCT01851330	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-3). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851330	A1 Falsche Population
(17)	NCT01878799	Study of A Combination Pill With GS-7977 and GS-5885 for Hepatitis C in People With HIV. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01878799	A1 Falsche Population
(18)	NCT01924949	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Adults With Nosocomial Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924949	A1 Falsche Population
(19)	NCT01938430	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin in Subjects With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938430	A1 Falsche Population
(20)	NCT01958281	Sofosbuvir Plus Ribavirin, or Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With HCV Infection and Renal Insufficiency. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958281	A1 Falsche Population
(21)	NCT01965535	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Cirrhotic Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965535	A1 Falsche Population
(22)	NCT01975675	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir ± Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01975675	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(23)	NCT01984294	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination With Ribavirin or GS-9669 in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984294	A1 Falsche Population
(24)	NCT01987453	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01987453	A1 Falsche Population
(25)	NCT02010255	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination Plus Ribavirin in Participants With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02010255	A1 Falsche Population
(26)	NCT02021656	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021656	A1 Falsche Population
(27)	NCT02057003	Real-life Security and Efficacy of DAA-based Therapy in HCV/HIV-Coinfected Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057003	A1 Falsche Population
(28)	NCT02073656	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 or 4 HCV and HIV-1 Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073656	A1 Falsche Population
(29)	NCT02081079	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 4 or 5 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081079	A1 Falsche Population
(30)	NCT02120300	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Sofosbuvir + Ribavirin for Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Inherited Bleeding Disorders. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120300	A1 Falsche Population
(31)	NCT02125500	Pilot Study to Assess Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-dose Combination in Treatment Experienced Subjects With Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 - HIV Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125500	A1 Falsche Population
(32)	NCT02128217	Sofosbuvir-Containing Regimens Without Interferon For Treatment of Acute Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02128217	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(33)	NCT02202980	Efficacy and Safety of Oral Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202980	A1 Falsche Population
(34)	NCT02219685	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination on Cerebral Metabolism and Neurocognition in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219685	A1 Falsche Population
(35)	NCT02226549	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Vedoprevir With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226549	A1 Falsche Population
(36)	NCT02251717	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251717	A1 Falsche Population
(37)	NCT02301936	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 or 24 Weeks in Genotype 1 or 4 HCV Infected Adults With Sickle Cell Disease. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301936	A1 Falsche Population
(38)	NCT02309918	HepNet Acute HCV IV - LDV/SOF FDC in Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02309918	A1 Falsche Population
(39)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333292	A1 Falsche Population
(40)	NCT02339038	Community-based Treatment of Chronic Hepatitis C Mono-infection and Coinfection With HIV in the District of Columbia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339038	A1 Falsche Population
(41)	NCT02347345	Immunologic Effects of HCV Therapy With HARVONI in HCV Genotype 1 Chronically Mono-infected Active and Former IDUs. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347345	A1 Falsche Population
(42)	NCT02350569	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination Administered in Patients Infected With Chronic Genotype 1 or 4 HCV for Use in the Peri-Operative Liver Transplantation Setting. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02350569	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(43)	NCT02363517	The TAP Study: Treating People Who Inject Drugs in Community-Based Settings Using a Social Network Approach. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02363517	A1 Falsche Population
(44)	NCT02402218	CHAMPS Study: Chronic Hepatitis C Management to Improve Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402218	A1 Falsche Population
(45)	NCT02405013	Feasibility, Tolerance and Efficacy of Interferon-free, Antiviral Treatment With Sofosbuvir + Ribavirin for the Treatment of Genotype 2 and Sofosbuvir/Ledipasvir for the Treatment of Genotype 1 and 4 Hepatitis C Virus-infected Patients in West and Central Africa. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405013	A1 Falsche Population
(46)	NCT02413593	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination Tablet With Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-naïve Adults With Chronic HCV Genotype 3 Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413593	A1 Falsche Population
(47)	NCT02421211	A Study to Investigate the Pharmacokinetic Interactions Between Simeprevir and Ledipasvir in a Treatment Regimen Consisting of Simeprevir, Sofosbuvir, and Ledipasvir in Treatment-naïve Participants With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02421211	A1 Falsche Population
(48)	NCT02457611	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed-Dose Combination (FDC) for 6 Weeks in Adults With Acute Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Chronic Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457611	A1 Falsche Population
(49)	NCT02469012	Neurocognitive Performance and Emotional State in HCV Patients With IFN-free Antiviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469012	A1 Falsche Population
(50)	NCT02470858	Triple DAAs Regimen in Treating Non-cirrhotic HCV GT1b Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02470858	A1 Falsche Population
(51)	NCT02472886	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472886	A1 Falsche Population
(52)	NCT02478229	Early Treatment With Sofosbuvir (SOF) and Ledipasvir (LDV) to Prevent HCV Recurrence After Liver Transplantation (OLT). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478229	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(53)	NCT02480166	Comparative Efficacy of Fixed-dose Combination Sofosbuvir + Ledipasvir, 8 vs. 12 Weeks in Chronic Hepatitis C Genotype 6. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480166	A1 Falsche Population
(54)	NCT02480387	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV and HIV-1 Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480387	A1 Falsche Population
(55)	NCT02482077	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT2 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02482077	A1 Falsche Population
(56)	NCT02487030	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination, With or Without Ribavirin, in Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487030	A1 Falsche Population
(57)	NCT02503735	Effect of Harvoni on Proteinuria and eGFR in Hepatitis C Virus Associated Chronic Kidney Disease (CKD). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503735	A1 Falsche Population
(58)	NCT02510300	A Registry for Adolescent and Pediatric Participants Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02510300	A5 Falscher Studientyp
(59)	NCT02533934	Sofosbuvir Based DAA Therapy in HIV/HCV Coinfected Pre or Post Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533934	A1 Falsche Population
(60)	NCT02555943	DAAs Treatment for Chronic HCV/HBV Co-infection Patients(DASCO). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555943	A1 Falsche Population
(61)	NCT02573376	Antiviral Pharmacology and Adherence in Drug Users. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02573376	A1 Falsche Population
(62)	NCT02576314	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT3 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576314	A1 Falsche Population
(63)	NCT02583685	Switching Regimen in Treating Cirrhotic HCV GT1b Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583685	A1 Falsche Population
(64)	NCT02588287	Effects of Sofosbuvir/Ledipasvir Treatment on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588287	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(65)	NCT02591277	Use-Results Surveillance Study of Harvoni® in Japanese Patients With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591277	A1 Falsche Population
(66)	NCT02597166	Effects of Harvoni in Patients With Decompensated Cirrhosis Due to Hepatitis C Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597166	A1 Falsche Population
(67)	NCT02600351	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in HCV Infected Participants Who Have Failed Prior Treatment With Sofosbuvir-based Therapies. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600351	A1 Falsche Population
(68)	NCT02601573	Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 3 (GT3) Infection (MK-5172-083). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601573	A1 Falsche Population
(69)	NCT02605304	12 Weeks of Ledipasvir (LDV)/Sofosbuvir (SOF) With Weight-based Ribavirin vs. 24 Weeks of LDV/SOF. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605304	A1 Falsche Population
(70)	NCT02609893	Pilot Treatment as Prevention for HCV Among Persons Who Actively Inject Drugs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609893	A1 Falsche Population
(71)	NCT02613403	Efficacy and Safety of Grazoprevir (+) Uprifosbuvir (+) Ruzasvir (MK-3682B) (MK-5172 + MK-3682 + MK-8408) Fixed Dose Combination in Chronic HCV Participants Failing Prior Antiviral Treatment (MK-3682-021). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613403	A1 Falsche Population
(72)	NCT02613871	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV and HBV Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613871	A1 Falsche Population
(73)	NCT02628717	Interferon/Ribavirin-Free Sofosbuvir Based Treatment (AURIC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628717	A1 Falsche Population
(74)	NCT02631772	LIVE-C-Free: Early and Late Treatment of Hepatitis C With Sofosbuvir/Ledipasvir in Liver Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631772	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(75)	NCT02638233	Therapy With Ledipasvir/Sofosbuvir in Patients With Genotype 1 HCV Infection Receiving Opiate Substitution Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638233	A1 Falsche Population
(76)	NCT02657694	Reviewing DAA Efficacy Managing Patient Treatment In Online Neighbourhoods. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657694	A1 Falsche Population
(77)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02660905	A1 Falsche Population
(78)	NCT02683005	Study of Hepatitis C Treatment During Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02683005	A1 Falsche Population
(79)	NCT02691728	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 and 4 HCV Infection With Autoimmune Disease. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02691728	A1 Falsche Population
(80)	NCT02705534	Sofosbuvir, Ledipasvir, Ribavirin for Hepatitis C Cirrhotics, Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02705534	A1 Falsche Population
(81)	NCT02707601	Efficacy, Safety, and Tolerability of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Treatment for HIV/HCV Co-infected Participants Who Switch to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) or Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (F/R/TAF) Prior to LDV/SOF HCV Treatment. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707601	A1 Falsche Population
(82)	NCT02717949	Oral Hepatitis C Treatment for Indolent Lymphoma (OPTImaL) Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717949	A1 Falsche Population
(83)	NCT02738333	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic Genotype 2 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738333	A1 Falsche Population
(84)	NCT02740556	Evaluation of HepCure Toolkit to Improve Harvoni Adherence. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740556	A1 Falsche Population
(85)	NCT02758509	Impact of Antiviral Therapy on Gastroesophageal Varices.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758509	A1 Falsche Population
(86)	NCT02759861	Determine the Efficacy and Safety of Harvoni in Genotype 1 Chronic Hepatitis c Infected People Who Are Alcoholics. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759861	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(87)	NCT02760355	Extrahepatic Insulin Resistance in Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760355	A1 Falsche Population
(88)	NCT02768961	Program of Screening, Prevention and Elimination of Hepatitis C in Penitentiary Institutions in Cantabria (JAILFREE-C). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768961	A1 Falsche Population
(89)	NCT02771405	Impact of Interferon Free Regimens in Patients With Chronic HCV and Successfully Treated HCC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771405	A1 Falsche Population
(90)	NCT02786537	Study of Oral Treatments for Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786537	A1 Falsche Population
(91)	NCT02825212	Efficacy of All-Oral Anti-Viral Therapy for Symptomatic Hepatitis C Virus Infection-Related Cryoglobulinemia. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825212	A1 Falsche Population
(92)	NCT02836925	Ledipasvir+Sofosbuvir and Sofosbuvir+Velpatasvir for Pts With Indolent Bcell Lymphoma Associated With HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836925	A1 Falsche Population
(93)	NCT02858180	Hepatitis C Virus(HCV) Heart and Lung Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858180	A1 Falsche Population
(94)	NCT02868242	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination in the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Pediatric Participants Undergoing Cancer Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868242	A1 Falsche Population
(95)	NCT02951364	Harvoni in Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Korea. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951364	A1 Falsche Population
(96)	NCT02959359	DAA in the Risk of Recurrence After Curative Treatment of HCC. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959359	A1 Falsche Population
(97)	NCT02964091	Simplifying Hepatitis C Antiviral Therapy in Rwanda for Elsewhere in the Developing World. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964091	A1 Falsche Population
(98)	NCT02992457	Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Based Regimens in the Treatment of Egyptian Patients With Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992457	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(99)	NCT03032666	Sofosbuvir/Ledipasvir for Hepatitis C Genotype 1-6 in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia: An Open Label Trial. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032666	A1 Falsche Population
(100)	NCT03036839	Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection Who Are on Dialysis for End Stage Renal Disease. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036839	A1 Falsche Population
(101)	NCT03061032	Treatment of Hepatitis C Virus Infection With Generic Sofosbuvir/Ledipasvir in Iranian Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061032	A1 Falsche Population
(102)	NCT03063723	Dynamic Changes of Monocytes and NK Cells of CHC Patient Treated by DAAs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03063723	A1 Falsche Population
(103)	NCT03118674	Harvoni Treatment Porphyria Cutanea Tarda. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118674	A1 Falsche Population
(104)	NCT03126370	Effects of Ledipasvir/Sofosbuvir on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126370	A1 Falsche Population
(105)	NCT03133065	Early Treatment of Recurrent HCV- Infection Post Liver Transplantation in the Era of DAAs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133065	A1 Falsche Population
(106)	NCT03149289	Hepatitis C Virus Infection in Patients With Hemoglobinopathies. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149289	A1 Falsche Population
(107)	NCT03164902	Digimeds to Optimize Adherence in Patients With Hepatitis C and Increased Risk for Nonadherence. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164902	A1 Falsche Population
(108)	NCT03169348	The Effect of Direct Antiviral Therapy on Hepatitis c Virus-related Thrombocytopenia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169348	A7 Falscher Publikationstyp
(109)	NCT03188276	The Relationship Between MDSCs and NK Cells Activity of CHC Patient Treated by DAAs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03188276	A1 Falsche Population
(110)	NCT03261349	Antiviral Agent HARVONI® for the Treatment of HCV-associated Indolent B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03261349	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(111)	NCT03279133	Ledipasvir/Sofosbuvir Treatment for Hepatitis C in HCT Recipients.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03279133	A1 Falsche Population
(112)	NCT03312023	Ledipasvir/Sofosbuvir for Hepatitis B Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312023	A1 Falsche Population
(113)	NCT03343444	Safety & Efficacy of Sofosbuvir 400mg/Ledipasvir 90mg in the Treatment of Chronic Hepatitis C Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03343444	A1 Falsche Population
(114)	NCT03402165	Serum Alpha-fetoprotein Levels and Response to Direct Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03402165	A1 Falsche Population
(115)	NCT03423641	An Observational Study of the Safety of Direct-acting Antivirals in Patients With Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423641	A1 Falsche Population
(116)	NCT03481036	DAA Therapy in Pediatric Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481036	A1 Falsche Population
(117)	NCT03483987	Re-treatment of HCV Following DAA Failure. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483987	A1 Falsche Population
(118)	NCT03488485	Management of Patients With Hepatitis C in a Public Health Care Setting: The Punjab Model. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488485	A1 Falsche Population
(119)	NCT03639207	IFNL4 Genotype for Predicting Response to Ledipasvir/Sofosbuvir. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639207	A1 Falsche Population
(120)	NCT03702218	Hepatitis C Positive Donor Into Hepatitis C Negative Recipients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702218	A1 Falsche Population
(121)	NCT03721627	Chronic Hepatitis C Treatment in Egyptian Children With Gaucher Disease.. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03721627	A7 Falscher Publikations typ
(122)	NCT03743727	Treatment of Egyptian Hepatitis C Genotype 4 Infected Children and Adolescents With Combined Ledipasvir/Sofosbuvir. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03743727	A7 Falscher Publikations typ

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(123)	NCT03764345	Eight Weeks Sofosbuvir/Ledipasvir in HCV Infected Children Aged 4 to 10 Years. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764345	A7 Falscher Publikationstyp
(124)	NCT03823911	Cardiovascular Disease in HIV and Hepatitis C: Risk Outcomes After Hepatitis C Eradication. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823911	A1 Falsche Population
(125)	NCT03880682	Direct Acting Antivirals for HCV Infection in Kidney Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03880682	A1 Falsche Population
(126)	NCT03888729	Simplifying HCV Treatment in Rwanda for Elsewhere in the Developing World: Pangenotypic and Retreatment Study (SHARED3). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03888729	A1 Falsche Population
(127)	NCT03903185	Pharmacokinetics of Ledipasvir/Sofosbuvir in Hepatitis C Virus-Infected Children With Hematological Malignancy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03903185	A7 Falscher Publikationstyp
(128)	NCT03961828	Hyaluronic Acid Level in β -Thalassemic Children Treated for Hepatitis C Virus. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03961828	A1 Falsche Population
(129)	NCT03965286	Effect of Direct AntiViral Drugs of Chronic HCV on eGFR in Assuit University Hospital. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03965286	A1 Falsche Population
(130)	NCT04038320	Simplified Antiviral Treatment Strategy for Hepatitis C in Ukraine. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038320	A1 Falsche Population
(131)	NCT04047680	eGFR Evolution in HCV Patients Receiving SOF-based or SOF-free DAAs. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04047680	A1 Falsche Population
(132)	NCT04063839	HCV Treatment in a Low-threshold Clinic. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04063839	A1 Falsche Population
(133)	NCT04211844	Metabolic Changes in Chronic HCV Patients Receiving DAAs. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211844	A1 Falsche Population
(134)	NCT04353986	PK of SOF/LED in HCV - Infected Adolescents With Haematological Disorders. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353986	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
EU-CTR			
(135)	2011-000456-42	A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Response Guided Therapy with GS 5885 Alone or in Combination with GS-9451 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treat [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000456-42	A1 Falsche Population
(136)	2011-000944-43	A Phase 2 Randomized, Open-Label Study of GS-5885 Administered Concomitantly with GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) to Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000944-43	A1 Falsche Population
(137)	2011-000945-19	A Long Term Follow-up Registry for Subjects Who Achieve a Sustained Virologic Response to Treatment in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	A1 Falsche Population
(138)	2011-000946-39	A Long Term Follow-up Registry Study of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A1 Falsche Population
(139)	2011-002748-28	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) Compared with GS-5885, GS-9451 with Tegobuvir or RBV in Treatment-Experienced Subject [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28	A1 Falsche Population
(140)	2012-003387-43	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003387-43	A1 Falsche Population
(141)	2013-001081-42	Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination - The HepNet Acute HCV IV Study. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001081-42	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(142)	2013-002296-17	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks with Ribavirin or for [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002296-17	A1 Falsche Population
(143)	2013-002607-33	Pilot study to assess efficacy and safety of Sofosbuvir/Ledipasvir (GS-5885) fixed-dose combination with Ribavirin in NS3/4A protease inhibitor-experienced subjects with HCV genotype 1 infection an [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002607-33	A1 Falsche Population
(144)	2013-002802-30	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin Administered in Subjects Infected with Chronic HCV who ha [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002802-30	A1 Falsche Population
(145)	2013-003978-27	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Subjects with Chronic Ge [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003978-27	A1 Falsche Population
(146)	2014-001245-24	An open-Label, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination ± ribavirin for 12 or 24 weeks in chronic genotype 1 HCV infected subjects who p [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001245-24	A1 Falsche Population
(147)	2014-001249-26	A Registry for Subjects with Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment with a Sofosbuvir-Based Regimen without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection in Gilead- [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001249-26	A1 Falsche Population
(148)	2014-002121-35	A Phase 2, Open Label Study to Evaluate The Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) Tablet for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients with Chroni [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002121-35	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(149)	2014-004674-42	A Long Term Follow-up Registry for Adolescent and Pediatric Subjects Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004674-42	A5 Falscher Studientyp
(150)	2014-004812-12	Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed-Dose Combination (FDC) for 6 Weeks in Subjects with Acute Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) and C [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004812-12	A1 Falsche Population
(151)	2014-005589-31	4 Week treatment for Injecting Drug Users with chronic hepatitis C. A phase 4, post marketing randomized clinical open label trial comparing 4 weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir (co-formulated) and Ri [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005589-31	A1 Falsche Population
(152)	2015-000459-25	A Phase 2, 2-panel, Open-label, Randomized Study to Investigate the Pharmacokinetic Interactions Between Simeprevir and Ledipasvir in a Treatment Regimen Consisting of Simeprevir, Sofosbuvir, and L [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000459-25	A1 Falsche Population
(153)	2015-000690-13	A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults with Chronic HCV Infection.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000690-13	A1 Falsche Population
(154)	2015-001483-19	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (MK-5172 + MK-3682 + MK-8408 Fixed Dose Combination (FDC)) in Subjects with [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001483-19	A1 Falsche Population
(155)	2015-001956-31	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001956-31	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(156)	2015-002087-17	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection (ENDURANCE-1). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002087-17	A1 Falsche Population
(157)	2015-003570-32	A Phase 1 Relative Bioavailability and Food Effect Study of a Pediatric Granules Formulation of Ledipasvir/Sofosbuvir in Healthy Adult Subjects. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003570-32	A1 Falsche Population
(158)	2015-005004-28	Stratified Treatment OPTimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005004-28	A1 Falsche Population
(159)	2015-005577-20	A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV [...]). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005577-20	A1 Falsche Population
(160)	2015-005616-14	A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-493/ABT-530 in Adult Post-Liver or Post-Renal Transplant Recipients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005616-14	A1 Falsche Population
(161)	2016-000318-31	Ledipasvir and sofosbuvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in patients without cirrhosis. HepNed-001 study. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000318-31	A1 Falsche Population
(162)	2016-003489-25	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir in Subjects with Genotype 1, 4, 5 and 6 Chronic HCV Infection Who are on Dialysis for End Stage [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003489-25	A1 Falsche Population
(163)	2016-004876-23	A Single Arm, Open Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment Naïve Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1 – 6 [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004876-23	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(164)	2016-005081-60	MULTICENTER CLINICAL TRIAL TO DETERMINE THE INFLUENCE OF TREATMENT WITH DIRECT ANTIVIRAL AGENTS IN THE GLOMERULAR AND TUBULAR FUNCTION OF PATIENTS WITH CHRONIC HCV HEPATITIS. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005081-60	A1 Falsche Population
(165)	2017-003956-22	A Phase 1 Relative Bioavailability and Food Effect Study of a Pediatric Oral Granule Formulation of Ledipasvir/Sofosbuvir in Healthy Adult Subjects. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003956-22	A1 Falsche Population
(166)	2018-003741-42	A Phase 2, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination in the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Pediatric Subjects Underg [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003741-42	A1 Falsche Population
WHO-ICTRP			
(167)	ACTRN12617000935336	Standard versus mIninal Monitoring: Pragmatic trial in hepatitis C Treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000935336	A1 Falsche Population
(168)	ACTRN12618001843246	A Phase 1b Open-Label, Proof of Concept Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Novel Hepatitis B Virus (HBV) Combination Therapies in Chronic Hepatitis B (CHB) Subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001843246	A1 Falsche Population
(169)	ChiCTR-OPC-16008158	Safety and efficacy of sofosbuvir plus ledipasvir for Chinese hepatitis C patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16008158	A1 Falsche Population
(170)	CTRI/2016/11/007468	An observational study to understand usage and effect of combination of ledipasvir and sofosbuvir in adult patients with Hepatitis C Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/11/007468	A1 Falsche Population
(171)	CTRI/2018/04/013390	A clinical trial to study Safety and effectiveness of sofosbuvir, ledipasvir and daclatasvir in HCV patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013390	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(172)	CTRI/2019/04/018385	Improvement of Mood and Cognition in patients with chronic hepatitis C infection after specific treatment for HCV. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018385	A1 Falsche Population
(173)	DRKS00005758	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) Compared With GS-5885, GS-9451 With Tegobuvir or RBV in Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 1a or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005758	A1 Falsche Population
(174)	DRKS00005770	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination (FDC) +/- Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naive Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005770	A1 Falsche Population
(175)	DRKS00006863	Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination - The HepNet Acute HCV IV Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006863	A1 Falsche Population
(176)	EUCTR2011-000456-42-GB	A study to evaluate how different combinations of antiviral agents, when given with standard medicines, affect the treatment outcome of patients infected with the Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000456-42-GB	A1 Falsche Population
(177)	EUCTR2011-000944-43-DE	A study to evaluate the effects of the combination of 4 oral antiviral agents for the treatment of patients infected with the Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000944-43-DE	A1 Falsche Population
(178)	EUCTR2011-000945-19-DE	A long-term study to follow patients infected with chronic Hepatitis C who achieved a cure following treatment in a Gilead clinical trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000945-19-DE	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(179)	EUCTR2011-000945-19-FR	A long-term study to follow patients infected with chronic Hepatitis C who achieved a cure following treatment in a Gilead clinical trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000945-19-FR	A1 Falsche Population
(180)	EUCTR2011-000946-39-DE	A long-term study to follow patients infected with chronic Hepatitis C who did not achieve a cure following treatment in a Gilead clinical trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000946-39-DE	A1 Falsche Population
(181)	EUCTR2011-002748-28-DE	A study with four oral anti-Hepatitis drugs in patients with Hepatitis C who have already had at least one round of treatment. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002748-28-DE	A1 Falsche Population
(182)	EUCTR2012-003387-43-GB	An international study to assess the safety and efficacy of a combination of new investigational drugs in patients with chronic hepatitis C virus infection. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003387-43-GB	A1 Falsche Population
(183)	EUCTR2013-001081-42-DE	Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001081-42-DE	A1 Falsche Population
(184)	EUCTR2013-002607-33-FR	Study to assess efficacy and safety of Sofosbuvir/Ledipasvir (GS-5885) fixed-dose combination with Ribavirin in treatment experienced subjects with HCV genotype 1 infection and HIV co-infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002607-33-FR	A1 Falsche Population
(185)	EUCTR2013-002802-30-BE	An international study to assess the safety and efficacy of a combination of new investigational drugs in hepatitis C virus infected patients with advanced liver disease or require treatment after liver transplantation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002802-30-BE	A1 Falsche Population
(186)	EUCTR2014-002121-35-DE	An international study to assess the safety and efficacy of a combination of new investigational drugs in hepatitis C virus infected patients with advanced liver disease or require treatment after kidney transplantation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002121-35-DE	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(187)	EUCTR2014-004812-12-DE	An international study to assess the safety and efficacy of a combination of an approved drug combination in different type of patient, namely patients acutely infected with Hepatitis C virus who are also chronically infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004812-12-DE	A1 Falsche Population
(188)	EUCTR2014-005589-31-DK	4 Week treatment for Injecting Drug Users with chronic hepatitis C. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005589-31-DK	A1 Falsche Population
(189)	EUCTR2015-000459-25-BE	A Study to Research what the body does with the study drug after treatment with Simeprevir, Sofosbuvir and Ledipasvir in patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection who have not yet started anti-viral treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000459-25-BE	A1 Falsche Population
(190)	EUCTR2015-000690-13-EE	A study to assess the safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir in adults with chronic HCV infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000690-13-EE	A1 Falsche Population
(191)	EUCTR2015-001956-31-DK	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001956-31-DK	A1 Falsche Population
(192)	EUCTR2015-003570-32-Outside-EU/EEA	Bioavailability and food effects of the paediatric formulation of LDV/SOF in adult subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003570-32-Outside-EU/EEA	A1 Falsche Population
(193)	EUCTR2015-005004-28-GB	Stratified Treatment Optimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005004-28-GB	A1 Falsche Population
(194)	EUCTR2016-000318-31-NL	Ledipasvir and sofosbuvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in patients without cirrhosis. HepNed-001 study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000318-31-NL	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(195)	EUCTR2016-003489-25-BE	A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Ledipasvir/Sofosbuvir for Subjects with hepatitis C who are on dialysis for kidney disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003489-25-BE	A1 Falsche Population
(196)	EUCTR2016-005081-60-ES	NFLUENCE OF TREATMENT WITH DIRECT ANTIVIRAL AGENTS IN THE GLOMERULAR AND TUBULAR FUNCTION OF PATIENTS WITH CHRONIC HCV HEPATITIS. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005081-60-ES	A1 Falsche Population
(197)	EUCTR2017-003956-22-Outside-EU/EEA	A clinical study in healthy adults to compare the bioavailability of Harvoni tablets to that of pediatric granules. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003956-22-Outside-EU/EEA	A1 Falsche Population
(198)	IRCT20100228003449N29	?Effect of sofosbuvir/ ledipasvir on COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20100228003449N29	A1 Falsche Population
(199)	IRCT2016050717413N15	Effect of Combination Therapy with Ledipasvir and Sofosbuvir (Hepasbuvir Plus) for Treatment of Patients with Hepatitis C Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016050717413N15	A1 Falsche Population
(200)	IRCT2017020210417N6	The effect of generic drugs in treatment of chronic hepatitis C patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017020210417N6	A1 Falsche Population
(201)	IRCT2017022213776N4	Bioequivalence study of ledipasvir/sofosbuvir 90/400 mg tablets under fasting conditions. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017022213776N4	A1 Falsche Population
(202)	ISRCTN37915093	STOP HCV-1 – Stratified Treatment Optimisation for HCV-1. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN37915093	A1 Falsche Population
(203)	ISRCTN53731135	Evaluation of a low-energy femtosecond laser in cataract surgery. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN53731135	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(204)	JPRN-jRCTs051180003	LDF/SOF for decompensated cirrhosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180003	A1 Falsche Population
(205)	JPRN-jRCTs051180110	Non-randomized clinical trial of the efficacy of Ledipasvir and Sofosbuvir in children with genotype 1 hepatitis C virus infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180110	A1 Falsche Population
(206)	JPRN-UMIN000017992	Study of drug resistance virus in Sofosbuvir/ Ledipasvir combination therapy to genotype 1 chronic hepatitis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017992	A1 Falsche Population
(207)	JPRN-UMIN000018561	Efficacy and safety of ledipasvir and sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018561	A1 Falsche Population
(208)	JPRN-UMIN000018854	efficacy of interferon-beta preceding sofosbuvir and ledipasvir combination therapy in genotype 1b HCV infected patients who failed to daclatasvir and asunaprevir therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018854	A2 Falsche Intervention
(209)	JPRN-UMIN000019011	A Study on Predictors of Treatment Response to Sofosbuvir and Ledipasvir Therapy in Patients with genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019011	A1 Falsche Population
(210)	JPRN-UMIN000019400	Prospective study of Sofosbuvir and Ledipasvir for HCV genotype 1 infected Japanese patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019400	A7 Falscher Publikationstyp
(211)	JPRN-UMIN000019468	Evaluation of the efficacy of sofosbuvir and ledipasvir for Japanese hepatitis C patients: a prospective study in real-life settings. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019468	A1 Falsche Population
(212)	JPRN-UMIN000019801	Identification of Biomarkers for Prediction of Hepatocellular Carcinoma after Elimination of Hepatitis C Virus by Antiviral Medicine, Harvoni. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019801	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(213)	JPRN-UMIN000020009	An explosive study on add-on effects of ribavirin in sofosbuvir and ledipasvir combination therapy for patients who failed to daclatasvir and asunaprevir combination therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020009	A1 Falsche Population
(214)	JPRN-UMIN000020048	Effect of Sofosbuvir or Ledipasvir/Sofosbuvir Therapy on Liver Fibrosis in Japanese Patients with Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020048	A1 Falsche Population
(215)	JPRN-UMIN000021011	Analysis of iron metabolism during Ledipasvir/Sofosbuvir treatment in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021011	A1 Falsche Population
(216)	JPRN-UMIN000021790	Efficacy and safety on effects of ribavirin with sofosbuvir and ledipasvir combination therapy for patients who failed to daclatasvir and asunaprevir combination therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021790	A1 Falsche Population
(217)	JPRN-UMIN000021969	Efficacy and safe of Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin in Patients who failed Daclatasvir/Asunaprevir with chronic hepatitis C-multicenter, pilot study-. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021969	A1 Falsche Population
(218)	JPRN-UMIN000022418	Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir/ribavirin combination therapy for failures to daclatasvir/asunaprevir combination therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022418	A1 Falsche Population
(219)	JPRN-UMIN000022566	To calculate efficacy and safety of LDV/SOF to HCV genotype 2, Phase 3b randomised non-blinded multicenter trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022566	A1 Falsche Population
(220)	JPRN-UMIN000022567	To calculate the efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 for HCV in Japan, Randomised non-blinded multicenter trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022567	A1 Falsche Population
(221)	JPRN-UMIN000023271	Post marketing study of sofosbuvir and ledipasvir for genotype 1 hepatitis C virus infection. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023271	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(222)	JPRN-UMIN000024007	Effectiveness and safety of ledipasvir and sofosbuvir for patients infected with HCV genotype 1 in clinical practices. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024007	A1 Falsche Population
(223)	JPRN-UMIN000025085	Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ledipasvir/sofosbuvir, elbasvir /grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir after curative treatment of HCV-Related HCC - Prospective multicenter-cooperative cohort study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025085	A1 Falsche Population
(224)	JPRN-UMIN000027371	Research for evaluation of efficacy and safety of DAA therapy in HIV/HCV co-infected patients disorders. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027371	A1 Falsche Population
(225)	JPRN-UMIN000027851	Efficacy and safety of Ledipasvir/Sofosbuvir in chronic hepatitis C of Genotype1b with chronic kidney disease (eGFR30-60ml/min/1.73m2). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027851	A1 Falsche Population
(226)	JPRN-UMIN000027860	Examination of the treatment prediction factor of Ledipasvir/Sofosbuvir in chronic hepatitis C of Genotype1b. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027860	A1 Falsche Population
(227)	JPRN-UMIN000031239	Investigation of the efficacy and safety of ledipasvir and sofosbuvir therapy for Genotype 1 Hepatitis C Virus infection in patients with decompensated cirrhosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031239	A1 Falsche Population
(228)	JPRN-UMIN000038604	Efficacy and safety of Ledipasvir Plus Sofosbuvir in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038604	A1 Falsche Population
(229)	NCT01193478	A Multiple Ascending Dose Study of GS 5885 in Previously Untreated Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01193478	A1 Falsche Population
(230)	NCT01260350	Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01260350	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(231)	NCT01353248	GS 5885 Administered Concomitantly With GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) in Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01353248	A1 Falsche Population
(232)	NCT01356160	GS-5885 Alone or in Combination With GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01356160	A1 Falsche Population
(233)	NCT01371578	Oral Antivirals (GS-5885, Tegobuvir, and/or GS-9451) With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Experienced Subjects With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01371578	A1 Falsche Population
(234)	NCT01384383	GS-5885, GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a (PEG) and Ribavirin in Treatment-Naïve Subjects With Chronic Genotype 1 Hep C Virus Infection and IL28B CC Genotype. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01384383	A1 Falsche Population
(235)	NCT01434498	GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) in Interferon Ineligible or Intolerant Subjects With Chronic Genotype 1a or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01434498	A1 Falsche Population
(236)	NCT01435226	GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 1a Or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01435226	A1 Falsche Population
(237)	NCT01652339	Clinical Trial to Assess the Pharmacokinetic Characteristics of Lodivixx Tab. 5/160mg in Healthy Male Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01652339	A1 Falsche Population
(238)	NCT01701401	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination (FDC) With and Without Ribavirin for the Treatment of HCV. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701401	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(239)	NCT01726517	Safety and Efficacy of LDV/SOF Fixed-Dose Combination (FDC) ± Ribavirin in HCV Genotype 1 Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01726517	A1 Falsche Population
(240)	NCT01768286	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects With Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01768286	A1 Falsche Population
(241)	NCT01805882	Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01805882	A1 Falsche Population
(242)	NCT01819779	Clinical Trial to Assess the Pharmacokinetic Characteristics of Lodivixx Tab. 5/160mg in Healthy Male Subjects (N=60). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01819779	A1 Falsche Population
(243)	NCT01826981	Efficacy and Safety of Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection in Participants With Chronic Genotype 1, 2, 3, or 6 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01826981	A1 Falsche Population
(244)	NCT01851330	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-3). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01851330	A1 Falsche Population
(245)	NCT01878799	Study of A Combination Pill With GS-7977 and GS-5885 for Hepatitis C in People With HIV. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01878799	A1 Falsche Population
(246)	NCT01924949	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Adults With Nosocomial Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01924949	A1 Falsche Population
(247)	NCT01938430	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin in Subjects With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01938430	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(248)	NCT01958281	Sofosbuvir Plus Ribavirin, or Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With HCV Infection and Renal Insufficiency. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01958281	A1 Falsche Population
(249)	NCT01965535	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Cirrhotic Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01965535	A1 Falsche Population
(250)	NCT01975675	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir ± Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01975675	A1 Falsche Population
(251)	NCT01984294	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination With Ribavirin or GS-9669 in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984294	A1 Falsche Population
(252)	NCT01987453	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01987453	A1 Falsche Population
(253)	NCT02021656	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02021656	A1 Falsche Population
(254)	NCT02073656	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 or 4 HCV and HIV-1 Co-infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073656	A1 Falsche Population
(255)	NCT02081079	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 4 or 5 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02081079	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(256)	NCT02120300	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Sofosbuvir + Ribavirin for Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Inherited Bleeding Disorders. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02120300	A1 Falsche Population
(257)	NCT02125500	Pilot Study to Assess Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-dose Combination in Treatment Experienced Subjects With Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 - HIV Co-infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125500	A1 Falsche Population
(258)	NCT02128217	Sofosbuvir-Containing Regimens Without Interferon For Treatment of Acute Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02128217	A1 Falsche Population
(259)	NCT02202980	Efficacy and Safety of Oral Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202980	A1 Falsche Population
(260)	NCT02219685	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination on Cerebral Metabolism and Neurocognition in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219685	A1 Falsche Population
(261)	NCT02226549	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Vedoprevir With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection and Cirrhosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02226549	A1 Falsche Population
(262)	NCT02292706	A Registry for Participants With Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment With a Sofosbuvir-Based Regimen Without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292706	A1 Falsche Population
(263)	NCT02301936	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 or 24 Weeks in Genotype 1 or 4 HCV Infected Adults With Sickle Cell Disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02301936	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(264)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02333292	A1 Falsche Population
(265)	NCT02339038	Community-based Treatment of Chronic Hepatitis C Monoinfection and Coinfection With HIV in the District of Columbia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339038	A1 Falsche Population
(266)	NCT02345252	Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345252	A1 Falsche Population
(267)	NCT02347345	Immunologic Effects of HCV Therapy With HARVONI in HCV Genotype 1 Chronically Mono-infected Active and Former IDUs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02347345	A1 Falsche Population
(268)	NCT02350569	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination Administered in Patients Infected With Chronic Genotype 1 or 4 HCV for Use in the Peri-Operative Liver Transplantation Setting. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02350569	A1 Falsche Population
(269)	NCT02351271	Cataract Surgery: Femto LDV Z8 Versus Conventional. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351271	A1 Falsche Population
(270)	NCT02405013	Feasibility, Tolerance and Efficacy of Interferon-free, Antiviral Treatment With Sofosbuvir + Ribavirin for the Treatment of Genotype 2 and Sofosbuvir/Ledipasvir for the Treatment of Genotype 1 and 4 Hepatitis C Virus-infected Patients in West and Central Africa. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02405013	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(271)	NCT02413593	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination Tablet With Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-naïve Adults With Chronic HCV Genotype 3 Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02413593	A1 Falsche Population
(272)	NCT02421211	A Study to Investigate the Pharmacokinetic Interactions Between Simeprevir and Ledipasvir in a Treatment Regimen Consisting of Simeprevir, Sofosbuvir, and Ledipasvir in Treatment-naïve Participants With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02421211	A1 Falsche Population
(273)	NCT02470858	Triple DAAs Regimen in Treating Non-cirrhotic HCV GT1b Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02470858	A1 Falsche Population
(274)	NCT02478229	Early Treatment With Sofosbuvir (SOF) and Ledipasvir (LDV) to Prevent HCV Recurrence After Liver Transplantation (OLT). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02478229	A1 Falsche Population
(275)	NCT02480166	Comparative Efficacy of Fixed-dose Combination Sofosbuvir + Ledipasvir, 8 vs. 12 Weeks in Chronic Hepatitis C Genotype 6. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02480166	A1 Falsche Population
(276)	NCT02480387	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV and HIV-1 Co-infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02480387	A1 Falsche Population
(277)	NCT02482077	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT2 Infected Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02482077	A1 Falsche Population
(278)	NCT02487030	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination, With or Without Ribavirin, in Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02487030	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(279)	NCT02503735	Effect of Harvoni on Proteinuria and eGFR in Hepatitis C Virus Associated Chronic Kidney Disease (CKD). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02503735	A1 Falsche Population
(280)	NCT02510300	A Registry for Adolescent and Pediatric Participants Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02510300	A5 Falscher Studientyp
(281)	NCT02531399	Measurement of Total Retinal Blood Flow During Flicker Stimulation in Healthy Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02531399	A1 Falsche Population
(282)	NCT02533141	Effect of Simvastatin Withdrawal on Ocular Endothelial Function. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02533141	A1 Falsche Population
(283)	NCT02533934	Sofosbuvir Based DAA Therapy in HIV/HCV Coinfected Pre or Post Liver Transplant. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02533934	A1 Falsche Population
(284)	NCT02555943	DAAs Treatment for Chronic HCV/HBV Co-infection Patients (DASCO). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555943	A1 Falsche Population
(285)	NCT02576314	Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT3 Infected Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576314	A1 Falsche Population
(286)	NCT02583685	Switching Regimen in Treating Cirrhotic HCV GT1b Subjects. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02583685	A1 Falsche Population
(287)	NCT02588287	Effects of Sofosbuvir/Ledipasvir Treatment on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02588287	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(288)	NCT02591277	Use-Results Surveillance Study of Harvoni® in Japanese Patients With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591277	A1 Falsche Population
(289)	NCT02597166	Effects of Harvoni in Patients With Decompensated Cirrhosis Due to Hepatitis C Genotype 1 Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597166	A1 Falsche Population
(290)	NCT02600351	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in HCV Infected Participants Who Have Failed Prior Treatment With Sofosbuvir-based Therapies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600351	A1 Falsche Population
(291)	NCT02605304	12 Weeks of Ledipasvir (LDV)/Sofosbuvir (SOF) With Weight-based Ribavirin vs. 24 Weeks of LDV/SOF. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02605304	A1 Falsche Population
(292)	NCT02613871	Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV and HBV Coinfection. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02613871	A1 Falsche Population
(293)	NCT02631772	LIVE-C-Free: Early and Late Treatment of Hepatitis C With Sofosbuvir/Ledipasvir in Liver Transplant Recipients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631772	A1 Falsche Population
(294)	NCT02638233	Therapy With Ledipasvir/Sofosbuvir in Patients With Genotype 1 HCV Infection Receiving Opiate Substitution Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638233	A1 Falsche Population
(295)	NCT02657694	Reviewing DAA Efficacy Managing Patient Treatment In Online Neighbourhoods. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657694	A1 Falsche Population
(296)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02660905	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(297)	NCT02683005	Study of Hepatitis C Treatment During Pregnancy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02683005	A1 Falsche Population
(298)	NCT02691728	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 1 and 4 HCV Infection With Autoimmune Disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02691728	A1 Falsche Population
(299)	NCT02705534	Sofosbuvir, Ledipasvir, Ribavirin for Hepatitis C Cirrhotics, Genotype 1. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02705534	A1 Falsche Population
(300)	NCT02717949	Oral Hepatitis C Treatment for Indolent Lymphoma (OPTImaL) Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717949	A1 Falsche Population
(301)	NCT02738333	Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic Genotype 2 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738333	A1 Falsche Population
(302)	NCT02740556	Evaluation of HepCure Toolkit to Improve Harvoni Adherence. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02740556	A1 Falsche Population
(303)	NCT02758509	Impact of Antiviral Therapy on Gastroesophageal Varices. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758509	A1 Falsche Population
(304)	NCT02759861	Determine the Efficacy and Safety of Harvoni in Genotype 1 Chronic Hepatitis c Infected People Who Are Alcoholics. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759861	A1 Falsche Population
(305)	NCT02760355	Extrahepatic Insulin Resistance in Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760355	A1 Falsche Population
(306)	NCT02768961	Program of Screening, Prevention and Elimination of Hepatitis C in Penitentiary Institutions in Cantabria (JAILFREE-C). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02768961	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(307)	NCT02771405	Impact of Interferon Free Regimens in Patients With Chronic HCV and Successfully Treated HCC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771405	A1 Falsche Population
(308)	NCT02786537	Study of Oral Treatments for Hepatitis C. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02786537	A1 Falsche Population
(309)	NCT02825212	Efficacy of All-Oral Anti-Viral Therapy for Symptomatic Hepatitis C Virus Infection-Related Cryoglobulinemia. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02825212	A1 Falsche Population
(310)	NCT02836925	Ledipasvir+Sofosbuvir and Sofosbuvir+Velpatasvir for Pts With Indolent Bcell Lymphoma Associated With HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02836925	A1 Falsche Population
(311)	NCT02858180	Hepatitis C Virus (HCV) Heart and Lung Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858180	A1 Falsche Population
(312)	NCT02868242	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination in the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Pediatric Participants Undergoing Cancer Chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02868242	A1 Falsche Population
(313)	NCT02951364	Harvoni in Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Korea. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951364	A1 Falsche Population
(314)	NCT02959359	DAA in the Risk of Recurrence After Curative Treatment of HCC. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02959359	A1 Falsche Population
(315)	NCT02964091	Simplifying Hepatitis C Antiviral Therapy in Rwanda for Elsewhere in the Developing World. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964091	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(316)	NCT02992457	Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Based Regimens in the Treatment of Egyptian Patients With Hepatitis C Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02992457	A1 Falsche Population
(317)	NCT03005210	A Study of Sofosbuvir and Ledipasvir From Magicbuvir Plus 90/400 mg Tablets (Magic Pharma, Egypt) Versus Harvoni 90/400 mg Tablets (Gilead Sciences, USA). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03005210	A1 Falsche Population
(318)	NCT03032666	Sofosbuvir/Ledipasvir for Hepatitis C Genotype 1-6 in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia: An Open Label Trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03032666	A1 Falsche Population
(319)	NCT03036839	Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With Chronic HCV Infection Who Are on Dialysis for End Stage Renal Disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03036839	A1 Falsche Population
(320)	NCT03061032	Treatment of Hepatitis C Virus Infection With Generic Sofosbuvir/Ledipasvir in Iranian Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03061032	A1 Falsche Population
(321)	NCT03063723	Dynamic Changes of Monocytes and NK Cells of CHC Patient Treated by DAAs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03063723	A1 Falsche Population
(322)	NCT03118674	Harvoni Treatment Porphyria Cutanea Tarda. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03118674	A1 Falsche Population
(323)	NCT03126370	Effects of Ledipasvir/Sofosbuvir on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126370	A1 Falsche Population
(324)	NCT03169348	The Effect of Direct Antiviral Therapy on Hepatitis c Virus-related Thrombocytopenia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169348	A7 Falscher Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(325)	NCT03188276	The Relationship Between MDSCs and NK Cells Activity of CHC Patient Treated by DAAs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03188276	A1 Falsche Population
(326)	NCT03261349	Antiviral Agent HARVONI® for the Treatment of HCV-associated Indolent B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03261349	A1 Falsche Population
(327)	NCT03279133	Ledipasvir/Sofosbuvir Treatment for Hepatitis C in HCT Recipients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03279133	A1 Falsche Population
(328)	NCT03312023	Ledipasvir/Sofosbuvir for Hepatitis B Virus Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03312023	A1 Falsche Population
(329)	NCT03343444	Safety & Efficacy of Sofosbuvir 400mg/Ledipasvir 90mg in the Treatment of Chronic Hepatitis C Adolescents. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03343444	A1 Falsche Population
(330)	NCT03351894	Comparison of Clinical Outcomes in Ziemer Femtosecond Versus Conventional Phacoemulsification Surgery. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03351894	A1 Falsche Population
(331)	NCT03402165	Serum Alpha-fetoprotein Levels and Response to Direct Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03402165	A1 Falsche Population
(332)	NCT03446430	Validation of Laser Doppler Vibrometer (LDV) for Measurement of Arterial Stiffness in Hypertensive Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446430	A1 Falsche Population
(333)	NCT03525132	Study of the Retinal Vascularization by Laser Doppler Velocimetry Coupled With an Adaptive Optics Camera (AO-LDV). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525132	A1 Falsche Population
(334)	NCT03639207	IFNL4 Genotype for Predicting Response to Ledipasvir/Sofosbuvir. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639207	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(335)	NCT03648333	Clinical Trial to Assess the Pharmacokinetic Characteristics of Lodivixx Tab. 5/160mg in Healthy Male Subjects (N=27). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03648333	A1 Falsche Population
(336)	NCT03721627	Chronic Hepatitis C Treatment in Egyptian Children With Gaucher Disease. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03721627	A7 Falscher Publikations typ
(337)	NCT03743727	Treatment of Egyptian Hepatitis C Genotype 4 Infected Children and Adolescents With Combined Ledipasvir/Sofosbuvir. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03743727	A7 Falscher Publikations typ
(338)	NCT03764345	Eight Weeks Sofosbuvir/Ledipasvir in HCV Infected Children Aged 4 to 10 Years. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03764345	A7 Falscher Publikations typ
(339)	NCT03903185	Pharmacokinetics of Ledipasvir/Sofosbuvir in Hepatitis C Virus-Infected Children With Hematological Malignancy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03903185	A7 Falscher Publikations typ
(340)	NCT03953053	Safety and Efficacy of FLACS With the FEMTO LDV Z8 Laser Compared to Conventional Cataract Surgery in Chinese Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03953053	A1 Falsche Population
(341)	NCT03961828	Hyalornic Acid Level in β -Thalassemic Children Treated for Hepatitis C Virus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03961828	A1 Falsche Population
(342)	NCT04211844	Metabolic Changes in Chronic HCV Patients Receiving DAAS. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04211844	A1 Falsche Population
(343)	NCT04353986	PK of SOF/LED in HCV - Infected Adolescents With Haematological Disorders. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353986	A1 Falsche Population
(344)	NTR5729	Ledipasvir and sofosbuvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in patients without cirrhosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.05.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5729	A2 Falsche Intervention

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-61 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-61 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G337-1116 (Kohorten 2 und 3)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PK-Lead-in-Phase: Beurteilung des Steady-State PK und Bestätigung der Dosis der Fixdosiskombination LDV/SOF bei pädiatrischen Patienten mit chronischer HCV-Infektion • Behandlungsphase: Sicherheit und Verträglichkeit der Fixkombination LDV/SOF±RBV für 12 oder 24 Wochen bei pädiatrischen Patienten mit chronischer HCV-Infektion <p>Hypothesen: Im Rahmen der Studie G337-1116 werden keine formalen Hypothesentests durchgeführt. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt SVR12 werden Punktschätzer sowie 95%-KI angegeben.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Nicht-randomisiert, offen, international, multizentrisch, Phase-II
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Relevante Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung der Studie um einen Behandlungsarm mit 24-wöchiger Behandlung mit LDV/SOF für Patienten mit kompensierter Zirrhose • Erweiterung der Studie um einen Behandlungsarm mit 24-wöchiger Behandlung mit LDV/SOF+RBV für Patienten mit HCV-Infektion von GT 3 eingeschlossen im Vereinigten Königreich • Ausweitung der Studienpopulation auf HCV-GT 5- und 6-Patienten
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Elternteil oder gesetzlicher Vertreter vor jeglicher Screening-Untersuchung in der Lage, die Einwilligungserklärung zu unterzeichnen und willens den Erfordernissen der Studie zu entsprechen. Wenn möglich, Einwilligung des Patienten. 2. Bei Einschluss in die Studie 3 bis <18 Jahre 3. Teilnahme an PK-Phase (PK-Lead-in): Patienten in Kohorte 1 müssen ein Körpergewicht ≥ 45 kg aufweisen. 4. Teilnahme an PK-Phase (PK-Lead-in): Patienten in Kohorte 2 müssen ein Körpergewicht ≥ 17 kg und < 45 kg aufweisen. 5. Teilnahme an PK-Phase (PK-Lead-in): Patienten müssen therapienaiv sein; keine vorhergegangene Therapie mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>IFN, mit RBV oder mit einem anderen zugelassenen oder experimentellen HCV-spezifischen DAA</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Therapieerfahrene Patienten: Therapieversagen nach Therapie mit IFN mit oder ohne RBV, die spätestens 8 Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen wurde 7. Chronische Infektion mit HCV dokumentiert durch <ul style="list-style-type: none"> • einen positiven Test auf HCV-Antikörper, positive HCV-RNA oder positive HCV-Genotypisierung innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Visite • eine Leberbiopsie vor der ersten Visite, die auf Evidenz einer HCV-Infektion hindeutet. 8. Vorliegen einer HCV-Infektion vom GT 1, 3, 4, 5 oder 6 (Vereinigtes Königreich) oder GT 1, 4, 5 oder 6 (andere Länder) beim Screening 9. HCV-RNA ≥ 1.000 I.E./mL beim Screening 10. Adäquate hämatologische Funktion (absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.500/\text{mm}^3$; Hämoglobin ≥ 11 g/dL bzw. bei männlich Patienten mit HCV-Infektion vom GT 3 ≥ 12 g/dL) 11. Negativer Schwangerschaftstest (bei weiblichen Patientinnen im gebärfähigen Alter) 12. Patienten müssen in der Lage sein, die schriftliche Einverständniserklärung zu unterzeichnen, sofern sie lesen und schreiben können (bestimmt entsprechend IRB/IEC/lokalen Vorschriften und dem Ermessen des Prüfarztes) <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwangere oder stillende Patientinnen 2. Sexuell aktive, zeugungs- bzw. gebärfähige Patienten bzw. Patientinnen, die keine effektive Empfängnisverhütung während des Studienzeitraums verwenden wollen 3. Therapienaive Patienten mit einer HCV-Infektion vom GT 3 zum Zeitpunkt des Screenings 4. Dekompensation der Leber (Laborwerte INR $> 1,5 \times \text{ULN}$, Thrombozyten $< 50.000/\text{mm}^3$, Albumin $< 3,5$ g/dL oder vorhergegangene klinische Dekompensation, z. B. Aszites, Ikterus, Enzephalopathie, Blutung von Varizen) 5. Andere chronische Lebererkrankung 6. α-Fetoprotein > 50 ng/mL 7. Serumkreatinin $> 1,5$ mg/dL 8. eGFR < 90 mL/min/1,73 m² (berechnet mit der Schwartz-Formel) 9. Erwiesenes hepatozelluläres Karzinom oder andere maligne Erkrankung (außer einigen Hautkrebsarten) 10. Koinfektion mit HAV, HBV, HIV 11. Klinisch signifikante kardiovaskuläre, neurologische oder pulmonale Erkrankung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12. Anzeichen einer klinisch signifikanten gastrointestinalen Malabsorption, die zu schlechter Aufnahme des Wirkstoffs der Studienmedikation führen könnte</p> <p>13. Vorhergegangene Organ- oder Knochenmarkstransplantation</p> <p>14. Chronische tägliche nicht-steroidale anti-inflammatorische Behandlung</p> <p>15. Systemische Kortikosteroidgabe >2 Wochen (pulmonale/nasale Gabe erlaubt)</p> <p>16. Anwendung von Prüfmedikationen innerhalb der letzten 28 Tage (außer bei ausdrücklicher Zustimmung des Sponsors)</p> <p>17. Klinisch relevanter Alkohol- oder Drogengebrauch innerhalb von 12 Monaten vor Screening</p> <p>18. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation, deren Metaboliten oder anderen Inhaltsstoffen der Formulierung</p> <p>19. Jede andere Erkrankung oder Vortherapie, die nach Ansicht des Prüfarztes den Patienten für die Studie ungeeignet oder zum Befolgen des Therapieschemas unfähig macht</p> <p>20. Verwendung verbotener Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämatologische Stimulantien (z. B. GCSF) • Chronische Verwendung systemischer Immunsuppressiva, einschließlich Kortikosteroide • Jegliche experimentelle Agenzien oder Produkte • Bei Patienten mit HCV-Infektion vom GT 3: Arzneimittel, die laut Fachinformation von Rebetol[®] nicht verwendet werden sollen • Bestimmte pflanzliche/natürliche Nahrungsergänzungsmittel, die zu einer PK-Interaktion und damit zu einer niedrigeren oder höheren Exposition führen können; zudem ist die Verwendung von Amiodaron ab 60 Tage vor der ersten Dosis bis zum Ende der Behandlung nicht gestattet <p>21. Teilnahme an PK-Phase (PK-Lead-in): Patienten mit Zirrhose</p> <p>22. Stationäre Behandlung einer psychiatrischen Erkrankung, Suizidversuch und/oder eine Phase der Behinderung aufgrund einer psychiatrischen Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	33 Zentren in Australien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika und Neuseeland

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Kohorte 2 (Kinder von 6 bis <12 Jahren):</u> LDV/SOF 90 mg/400 mg einmal täglich oral für 12 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapie-naive Patienten ohne oder mit Zirrhose (GT 1, 4, 5 oder 6) • Therapie-erfahrene Patienten ohne Zirrhose (GT 1, 4, 5 oder 6) • Therapie-erfahrene Patienten mit Zirrhose mit HCV-Infektion vom GT 4, 5 oder 6 (außer im Vereinigten Königreich) <p>LDV/SOF 90 mg/400 mg einmal täglich oral für 24 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapie-erfahrene Patienten mit Zirrhose mit HCV-Infektion vom GT 1 • Therapie-erfahrene Patienten mit kompensierter Zirrhose mit HCV-Infektion vom GT 4, 5 oder 6 im Vereinigten Königreich <p>LDV/SOF 90 mg/400 mg einmal täglich oral+RBV (gewichtsabhängig) täglich aufgeteilt in zwei Einzeldosen für 24 Wochen (nur im Vereinigten Königreich):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapie-erfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom GT 3 RBV-Dosis abhängig vom Körpergewicht: <ul style="list-style-type: none"> - <47 kg: 15 mg/kg/Tag - 47-49 kg: 600 mg/kg/Tag - 50-65 kg: 800 mg/kg/Tag - 66-80 kg: 1.000 mg/kg/Tag - 81-105 kg: 1.200 mg/kg/Tag - >105 kg: 1.400 mg/kg/Tag <p><u>Kohorte 3 (Kinder von 3 bis <6 Jahren):</u> Die Dauer und RBV-Gabe entspricht dem gleichen Schema wie bei Patienten der Kohorte 2. Die Dosierung von LDV/SOF erfolgt bei Patienten der Kohorte 3 jedoch gewichtsabhängig: LDV 45 mg und SOF 200 mg für Patienten mit einem Gewicht ≥17 kg beziehungsweise LDV 33,75 mg und SOF 150 mg für Patienten mit einem Gewicht <17 kg.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Endpunkte:</u> AUC_{tau} von LDV, SOF und SOF-Metabolit GS-331007: Der primäre Endpunkt in Bezug auf die PK-Phase ist die AUC_{tau} von LDV, SOF und SOF-Metabolit GS-331007, die zur Bestimmung der SOF/LDV-Dosis erfasst wird. Die pharmakokinetische Messung wird am Ende der PK-Lead-In-Phase (Tag 10) vorgenommen.</p> <p>UE, die zum Abbruch der Studientherapie führen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Der primäre Endpunkt in Bezug auf die Behandlungsphase sind UE, die zum Therapieabbruch führen. UE werden während der Studie durchgängig erfasst.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antivirale Aktivitätsmessungen, einschließlich der Messung der HCV-RNA. • SVR12: Der zentrale Wirksamkeitsendpunkt ist SVR12, definiert als Anzahl/Anteil von Patienten mit dauerhaftem virologischem Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende. Ein SVR besteht bei Vorliegen eines HCV-RNA-Werts unterhalb der LLOQ des angewendeten Tests (COBAS® AmpliPrep®/COBAS® TaqMan®-HCV-Test v2.0; LLOQ: 15 I.E./mL). Imputationsregel: Ein fehlender HCV-RNA-Wert 12 Wochen nach Therapieende ist jeweils durch einen HCV-RNA-Wert <LLOQ zu ersetzen, sofern sowohl davor als auch danach ein HCV-RNA-Wert <LLOQ gemessen wird. Ansonsten ist ein fehlender HCV-RNA-Wert 12 Wochen nach Therapieende durch einen HCV-RNA-Wert \geqLLOQ zu ersetzen. Die HCV-RNA ist beim Screening, an Tag 1 sowie in Woche 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 bzw. bei einem vorzeitigen Abbruch zu bestimmen. • SVR4, SVR24, Breakthrough, Relapse • Änderung der HCV-RNA von Tag 1, ALT-Normalisierung, virale kinetische Parameter • Wachstum, Entwicklungsmessungen (Größe, Gewicht, Tanner-Stadien) • Schluckbarkeit der Tabletten, Schmackhaftigkeit des Granulats
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde in jeder Altersgruppe so gewählt, dass bei einer erwarteten SVR12-Rate von 90% die Grenzen eines zweiseitigen 95%-KI höchstens 5,9% bzw. 5,4% in beide Richtungen von der beobachteten SVR12-Rate abweichen. Hierfür sollen etwa 100 Patienten in Kohorte 1 und etwa 120 Patienten in Kohorte 2 und 3 eingeschlossen werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es gab keine formalen Interimanalysen. Eine Interimanalyse wurde im April 2016 durchgeführt, um die Daten der Kohorte 1 (Jugendliche von 12 bis <18 Jahren) darzustellen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>AUC_{tau} von LDV, SOF und SOF-Metabolit GS-331007:</u> Die PK-Parameter werden gelistet und anhand von deskriptiven Statistiken zusammengefasst. Um zu bewerten, ob in der pädiatrischen Population die PK im Steady State Ähnlichkeit im Vergleich zu Erwachsenen aufweist, werden die Daten aus dieser Studie mit zusammengefassten Daten von Erwachsenen verglichen. Für jeden der PK-Parameter wird das 90%-KI des Quotienten der geometrischen Mittel berechnet. Als Äquivalenzgrenzen werden 50% und 200% erachtet.</p> <p><u>UE, die zum Abbruch der Studientherapie führen:</u> Alle UE werden anhand MedDRA codiert und auf Basis der Anzahl und des Anteils der betroffenen Patienten zusammengefasst.</p> <p><u>SVR12:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Es werden ein Punktschätzer und das zugehörige zweiseitige 95%-KI nach Clopper-Pearson für den Anteil Patienten mit SVR12 dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In Bezug auf SVR12 werden Subgruppenanalysen in Bezug auf die folgenden Merkmale dargestellt: Alter, Geschlecht, Abstammung, Ethnie, Baseline Körpergewicht, Ansprechen auf die vorhergehende Therapie, IFN-Eignung, IL28B-GT, HCV-GT und HCV-Subgenotyp, Baseline HCV-RNA, Baseline ALT, Status der Studientherapie, Adhärenz in Bezug auf das Therapieschema der Studie. Zusätzlich wird auch jede der aufgezählten Subgruppen getrennt nach Behandlungserfahrung dargestellt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) nicht zutreffend b) 126 ^b c) 126 ^b
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	– Screening des ersten Patienten: November 2014 – Letzte Beobachtung des letzten Patienten: Juni 2018 – Datenschnitt des finalen Studienberichts: September 2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010. b: Zahl der eingeschlossenen Patienten. ALT: Alanin-Aminotransferase; AUC_{tau}: Area Under the Plasma/Serum Concentration versus Time Curve Over the Dosing Interval; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GCSF: Granulozyten-Kolonie-Stimulierender Faktor; GT: Genotyp; HAV: Hepatitis A-Virus; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; I.E.: Internationale Einheit; IEC: Independent Ethics Committee; IFN: Interferon; IL28B: Interleukin 28 B; INR: International Normalized Ratio; IRB: Institutional Review Board; KI: Konfidenzintervall; LDV: Ledipasvir; LLOQ: Untere Quantifizierungsgrenze; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PK: Pharmakokinetik; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Oberer Normwert</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

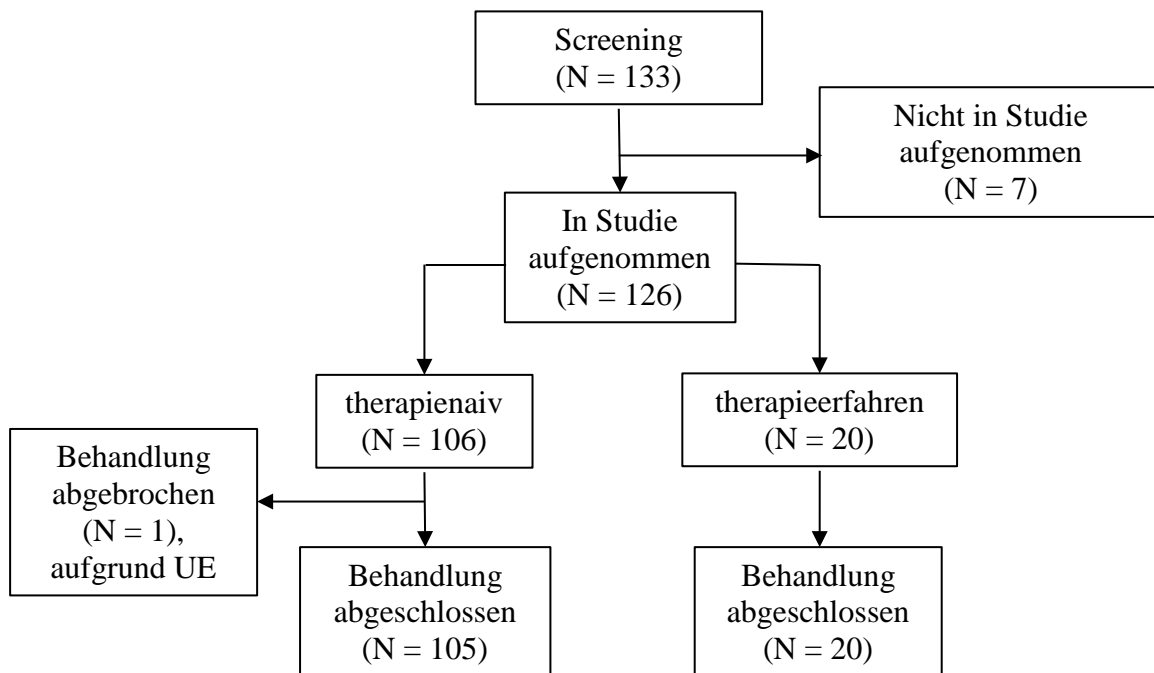


Abbildung 6: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenfluss‘ für die Studie G337-1116 (Kohorten 2 und 3)

N: Anzahl der Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-62 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Kamal et al.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel: Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von LDV/SOF bei Kindern (3 bis <7 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion vom GT 4
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektiv, multizentrisch, offen, parallel, randomisiert im Verhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Kinder von 3 bis <7 Jahren • HCV-RNA ≥ 1.000 I.E./L (ermittelt durch PCR) <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinder älter als 6 oder jünger als 3 Jahre • HCV-RNA <1.000 I.E. • HBV-Infektion • Autoimmune Hepatitis • Morbus Wilson • Gallengangserkrankungen • Hämolytische Anämie • Eine andere Malignität oder schwere Erkrankung • Keine Zustimmung der Eltern
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	4 Zentren in Ägypten
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Arm 1: LDV/SOF 45 mg/200 mg für Kinder <35 kg für 8 Wochen</p> <p>Arm 2: LDV/SOF 45 mg/200 mg für Kinder <35 kg für 12 Wochen</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Verlust der HCV-RNA am Ende der Behandlung (Woche 8 bzw. Woche 12)</p> <p><u>Sekundärer Endpunkte:</u> Verlust der HCV-RNA 12 Wochen nach Ende der Behandlung (SVR12)</p> <p>Virologisches Versagen</p> <p>UE wurden während der Behandlung zu Woche 4, 8 und 12 bis einschließlich 12 Wochen nach Ende der Behandlung erhoben. Schwerwiegende UE wurden präspezifiziert als: Hepatische Dekompensation, Gelbsucht, Aszites, Ödem der unteren Extremitäten, hepatische Enzephalopathie, schwere Müdigkeit oder Bewusstlosigkeit, schwere Diarrhöe oder Erbrechen, Blutungen aus einer der Körperöffnungen, Entwicklung von extrahepatischen Malignomen, Senkung des Hämoglobinspiegels unter 10 g/dL und/oder ein Bedarf an hämatopoetischen Faktoren, Senkung der Thrombozytenzahl auf unter 50×10^3 mm/L oder der Neutrophilenzahl auf unter 500 mm/L, Senkung des Albuminspiegels auf weniger als 2,8 g/dL und Anstieg des Bilirubinspiegels auf mehr als 1,5 mg/dL.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Mittels eines Computersystems, ansonsten keine weiteren Angaben.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Quantitative Werte wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichungen dargestellt. Qualitative Werte wurden als Anteile ausgedrückt, und die Prozentsätze (mit oberer und unterer Konfidenzgrenze) wurden als mittlerer Prozentsatz des Ansprechens berechnet für alle Patienten, Patienten im 8-Wochen-Arm bzw. Patienten im 12-Wochen-Arm.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine weiteren Analysen wurden berichtet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 26 ^b b) 22 c) 22
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Vier Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen: Ein Patient wies HCV-RNA <1.000 I.E./L auf, ein Patient hatte eine Niereninsuffizienz und bei zwei Patienten verweigerten die Eltern die Zustimmung. Es geht jedoch aus der Publikation nicht hervor, ob diese Patienten vor oder nach Randomisierung ausgeschlossen wurden bzw. ob sie die Studienmedikation erhielten.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>b: Vier Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Es geht jedoch aus der Publikation nicht hervor, ob diese Patienten vor oder nach Randomisierung ausgeschlossen wurden bzw. ob sie die Studienmedikation erhielten.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; GT: Genotyp; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; I.E.: Internationale Einheit; LDV: Ledipasvir; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

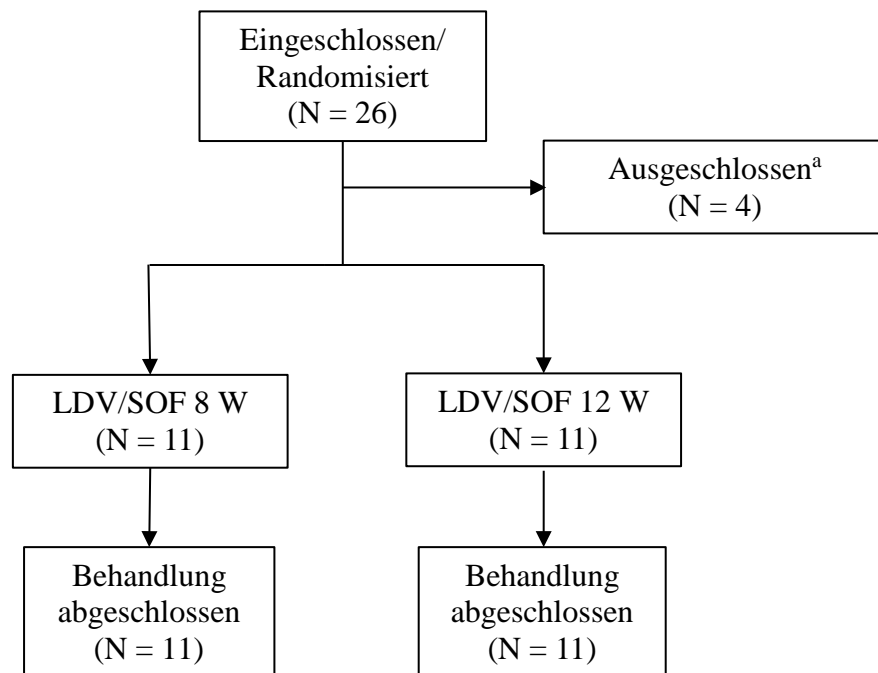


Abbildung 7: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenfluss für die Studie Kamal et al.

a: Vier Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Es geht jedoch aus der Publikation nicht hervor, ob diese Patienten vor oder nach Randomisierung ausgeschlossen wurden bzw. ob sie die Studienmedikation erhielten.

LDV: Ledipasvir; N: Anzahl der Patienten; SOF: Sofosbuvir

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-63 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie G337-1116 (Kohorten 2 und 3)

Studie: G337-1116 (Kohorten 2 und 3)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination +/- Ribavirin in Adolescents and Children with Chronic HCV-Infection	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte klinische Phase-II-Studie. Die Patienten wurden auf Grund ihrer Erkrankungscharakteristika einer Behandlung zugeteilt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Nicht zutreffend, da keine vergleichende Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Nicht zutreffend, da keine vergleichende Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelte sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelte sich um eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
Nicht zutreffend.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: SVR12****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelte sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Operationalisierung des Endpunkts SVR12 erfolgte analog zu Studien, die der G-BA bereits in vorhergegangenen Nutzenbewertungsverfahren für unterschiedliche antivirale

Substanzen in der Indikation HC als adäquat betrachtet hat. Der Endpunkt wurde in der betrachteten Studie durch eine objektive Messung bestimmt, weshalb eine Verzerrung trotz des offenen Studiendesigns nicht anzunehmen ist. Eine Messung der SVR12 liegt für alle 126 Patienten vor, die in Kohorten 2 und 3 eingeschlossen wurden, somit ist das ITT-Prinzip nicht verletzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte. In Bezug auf den Endpunkt per se liegen in der eingeschlossenen Studie somit keine relevanten verzerrenden Aspekte vor.

Bei der betrachteten Studie handelt es sich um eine nicht-randomisierte Studie ohne Kontrollarm, weshalb das Verzerrungspotenzial gemäß Dossievorlage für alle Endpunkte der Studie als hoch einzustufen ist. Diese Vorgabe ist jedoch in diesem Fall für den Endpunkt SVR12 nicht zutreffend, da die Messung der SVR12 standardisierten und weithin anerkannten Kriterien folgt und der Endpunkt auch über Studien hinweg bei ausreichender Größe des Effekts als Vergleich der Wirksamkeit von antiviralen Substanzen dienen kann. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: UE

In der Studie G337-1116 wurden die UE standardisiert gemäß GCP erfasst und nach MedDRA kodiert. Daher erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials gemeinsam für alle hier betrachteten Operationalisierungen der UE.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelte sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Operationalisierung des Endpunkts erfolgte standardisiert gemäß GCP. Insbesondere für SUE ist aufgrund der mit diesen Ereignissen verbundenen objektiven Kriterien nicht von einer relevanten Verzerrung durch das offene Studiendesign auszugehen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle in die Kohorten 2 und 3 eingeschlossenen Patienten bei der Analyse der UE berücksichtigt wurden. Des Weiteren gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die den Endpunkt UE verzerren könnten. Bei der betrachteten Studie handelt es sich um eine nicht-randomisierte Studie ohne Kontrollarm, weshalb das Verzerrungspotenzial gemäß Dossievorlage für alle Endpunkte der Studie als hoch einzustufen ist. Diese Vorgabe ist jedoch in diesem Fall für den Endpunkt UE nicht zutreffend, da die Erhebung der UE standardisierten und weithin anerkannten Kriterien folgt und auch über Studien hinweg als Vergleich der Sicherheit von antiviralen Substanzen dienen kann. Somit wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: PedsQL

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelte sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie G337-1116 um eine nicht-vergleichende Studie handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der PedsQL an allen eingeschlossenen Patienten erhoben wurde. Die Rücklaufquoten sind über alle Behandlungsgruppen hinweg hoch und liegen durchweg bei über 80%. Da aufgrund des offenen Designs der Studie eine Verzerrung nicht ausgeschlossen und ein Vergleich mit der jeweiligen zVT nicht durchgeführt werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für den PedsQL hoch eingeschätzt.

Tabelle 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kamal et al.

Studie: Kamal et al.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Effects of sofosbuvir/ledipasvir therapy on chronic hepatitis C virus genotype 4, infected children of 3-6 years of age	Kamal et al.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie, bei der jedoch in beiden Armen das zbAM verabreicht wird. Randomisiert wird zwischen der Behandlungsdauer: LDV/SOF für 8 Wochen versus LDV/SOF für 12 Wochen.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz in der Publikation von Kamal et al.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung in der Publikation von
Kamal et al.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelte sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelte sich um eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Publikation von Kamal et al. enthält zu wenige Angaben, um eine Einschätzung zur
ergebnisunabhängigen Berichterstattung treffen zu können.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie Kamal et al. handelt es sich um eine randomisierte, offene Studie, wobei jedoch in beiden Armen das zbAM verabreicht wird. Randomisiert wird zwischen der Behandlungsdauer: LDV/SOF für 8 Wochen versus LDV/SOF für 12 Wochen. In der Publikation werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. Auch enthält sie zu wenige Informationen, um eine Einschätzung zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung treffen zu können, daher wird das Verzerrungspotenzial hoch eingestuft. Des Weiteren gibt es keine Anhaltspunkte für sonstige verzerrende Aspekte.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: SVR12

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelte sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Vier Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Es geht jedoch aus der Publikation nicht hervor, ob diese Patienten vor oder nach Randomisierung ausgeschlossen wurden bzw. ob sie die Studienmedikation erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Publikation von Kamal et al. enthält zu wenige Angaben, um eine Einschätzung zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung treffen zu können.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde in der betrachteten Studie durch eine objektive Messung bestimmt, weshalb eine Verzerrung trotz des offenen Studiendesigns nicht anzunehmen ist. Es ist unklar, ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde: Vier Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen; es geht jedoch aus der Publikation nicht hervor, ob diese Patienten vor oder nach Randomisierung ausgeschlossen wurden bzw. ob sie die Studienmedikation erhielten. Auch liegen zu wenige Informationen vor, um eine Einschätzung zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung treffen zu können. Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Da die Informationen aus der Publikation von Kamal et al. nicht ausreichen, um verlässliche Aussagen über die relevanten Kriterien treffen zu können, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SVR12 hoch eingestuft..

Endpunkt: UE

In der Studie von Kamal et al. wird die Sicherheit anhand von unerwünschten Ereignissen und schweren Nebenwirkungen beschrieben. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials gemeinsam für alle hier betrachteten Operationalisierungen der UE.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Vier Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Es geht jedoch aus der Publikation nicht hervor, ob diese Patienten vor oder nach Randomisierung ausgeschlossen wurden bzw. ob sie die Studienmedikation erhielten. Auch ist unklar, ob diese Patienten bei der Erhebung der Sicherheitsparameter berücksichtigt wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Publikation von Kamal et al. enthält zu wenige Angaben, um eine Einschätzung zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung treffen zu können.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es durch das offene Studiendesign zu einer relevanten Verzerrung der UE gekommen ist, da es keine Angaben zu objektive Kriterien bei der Erhebung des Endpunkts gibt. Ebenfalls ist unklar, ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde: Vier Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen; es geht jedoch aus der Publikation nicht hervor, ob diese Patienten vor oder nach Randomisierung ausgeschlossen wurden bzw. ob sie die Studienmedikation erhielten. Auch ist unklar, ob diese Patienten bei der Erhebung der Sicherheitsparameter berücksichtigt wurden. Es liegen zu wenige Informationen vor, um eine Einschätzung zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung treffen zu können. Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Da die Informationen aus der Publikation von Kamal et al. nicht ausreichen, um verlässliche Aussagen über die relevanten Kriterien treffen zu können, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Anhang 4-G1: Weitere Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (elternberichtet)	269
Anhang 4-G2: Weitere Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet)	298

Anhang 4-G1: Weitere Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (elternberichtet)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

	12 to < 18 Years Old									3 to < 12 Years Old								
	LDV/SOF (90/400 mg) 12 Weeks (N=100)									LDV/SOF (45/200 mg or 33.75/150 mg) 12 Weeks (N=123)								
Physical Functioning	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	100	80.9	23.88	0.0	67.5	90.0	100.0	100.0		120	88.9	19.67	0.0	85.0	100.0	100.0	100.0	
At Week 12	92	86.3	19.44	5.0	80.0	95.0	100.0	100.0		121	87.5	21.63	0.0	85.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	92	5.7	25.73	-95.0	-5.0	0.0	12.5	100.0	0.040	118	-1.5	24.39	-100.0	-5.0	0.0	5.0	90.0	0.86
At Week 24	N/A									N/A								
Change from BL at Week 24	N/A									N/A								
At EOT	92	86.3	19.44	5.0	80.0	95.0	100.0	100.0		122	87.6	21.57	0.0	85.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	92	5.7	25.73	-95.0	-5.0	0.0	12.5	100.0	0.040	119	-1.5	24.28	-100.0	-5.0	0.0	5.0	90.0	0.86
At FU-12	90	83.4	23.01	15.0	70.0	95.0	100.0	100.0		116	88.0	22.63	0.0	87.5	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	90	1.6	26.72	-70.0	-5.0	0.0	10.0	100.0	0.47	113	-0.2	16.94	-60.0	-5.0	0.0	5.0	45.0	0.80
Change from EOT at FU-12	88	-3.9	23.64	-80.0	-10.0	0.0	5.0	55.0	0.22	115	-0.4	24.70	-100.0	-5.0	0.0	5.0	90.0	0.63
At FU-24	94	81.6	25.18	0.0	65.0	95.0	100.0	100.0		122	88.6	20.23	0.0	85.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	94	0.0	27.66	-95.0	-10.0	0.0	10.0	100.0	0.91	119	-0.5	22.10	-100.0	-5.0	0.0	5.0	55.0	0.94
Change from EOT at FU-24	90	-4.7	26.67	-85.0	-15.0	0.0	5.0	95.0	0.16	121	1.0	25.09	-100.0	-5.0	0.0	5.0	100.0	0.85

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 1 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

		3 to < 12 Years Old																	
		LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)									LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)								
Physical Functioning (Continued)	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	
Baseline	1	45.0		45.0	45.0	45.0	45.0	45.0		2	100.0	0.00	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
At Week 12	N/A									N/A									
Change from BL at Week 12	N/A									N/A									
At Week 24	1	100.0		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		2	95.0	7.07	90.0	90.0	95.0	100.0	100.0		
Change from BL at Week 24	1	55.0		55.0	55.0	55.0	55.0	55.0	1.00	2	-5.0	7.07	-10.0	-10.0	-5.0	0.0	0.0	1.00	
At EOT	1	100.0		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		2	95.0	7.07	90.0	90.0	95.0	100.0	100.0		
Change from BL at EOT	1	55.0		55.0	55.0	55.0	55.0	55.0	1.00	2	-5.0	7.07	-10.0	-10.0	-5.0	0.0	0.0	1.00	
At FU-12	1	30.0		30.0	30.0	30.0	30.0	30.0		2	95.0	7.07	90.0	90.0	95.0	100.0	100.0		
Change from BL at FU-12	1	-15.0		-15.0	-15.0	-15.0	-15.0	-15.0	1.00	2	-5.0	7.07	-10.0	-10.0	-5.0	0.0	0.0	1.00	
Change from EOT at FU-12	1	-70.0		-70.0	-70.0	-70.0	-70.0	-70.0	1.00	2	0.0	0.00	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
At FU-24	1	90.0		90.0	90.0	90.0	90.0	90.0		2	92.5	10.61	85.0	85.0	92.5	100.0	100.0		
Change from BL at FU-24	1	45.0		45.0	45.0	45.0	45.0	45.0	1.00	2	-7.5	10.61	-15.0	-15.0	-7.5	0.0	0.0	1.00	
Change from EOT at FU-24	1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00	2	-2.5	3.54	-5.0	-5.0	-2.5	0.0	0.0	1.00	

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 2 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

		6 to < 12 Years Old																	
		LDV/SOF (45/200 mg) 12 Weeks (N=89)									LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)								
Physical Functioning (Continued)		N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline		87	89.8	15.98	35.0	85.0	100.0	100.0	100.0		1	45.0		45.0	45.0	45.0	45.0	45.0	
At Week 12		88	85.9	23.25	0.0	82.5	97.5	100.0	100.0		N/A								
Change from BL at Week 12		86	-4.2	24.59	-100.0	-5.0	0.0	5.0	55.0	0.40	N/A								
At Week 24		N/A									1	100.0		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 24		N/A									1	55.0		55.0	55.0	55.0	55.0	55.0	1.00
At EOT		88	85.9	23.25	0.0	82.5	97.5	100.0	100.0		1	100.0		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT		86	-4.2	24.59	-100.0	-5.0	0.0	5.0	55.0	0.40	1	55.0		55.0	55.0	55.0	55.0	55.0	1.00
At FU-12		84	89.4	19.76	0.0	87.5	100.0	100.0	100.0		1	30.0		30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	
Change from BL at FU-12		82	0.4	16.74	-60.0	0.0	0.0	5.0	40.0	0.62	1	-15.0		-15.0	-15.0	-15.0	-15.0	-15.0	1.00
Change from EOT at FU-12		83	2.3	25.11	-100.0	-5.0	0.0	5.0	90.0	0.54	1	-70.0		-70.0	-70.0	-70.0	-70.0	-70.0	1.00
At FU-24		88	88.4	19.63	0.0	85.0	100.0	100.0	100.0		1	90.0		90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	
Change from BL at FU-24		86	-1.6	21.80	-100.0	-5.0	0.0	5.0	50.0	0.69	1	45.0		45.0	45.0	45.0	45.0	45.0	1.00
Change from EOT at FU-24		87	2.6	27.55	-100.0	-5.0	0.0	10.0	100.0	0.35	1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 3 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Physical Functioning (Continued)	6 to < 12 Years Old									3 to < 6 Years Old								
	LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)									LDV/SOF (45/200 mg or 33.75/150 mg) 12 Weeks (N=34)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	2	100.0	0.00	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		33	86.5	27.29	0.0	95.0	100.0	100.0	100.0	
At Week 12	N/A									33	92.0	16.05	50.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	N/A									32	5.6	22.67	-40.0	0.0	0.0	5.0	90.0	0.20
At Week 24	2	95.0	7.07	90.0	90.0	95.0	100.0	100.0		N/A								
Change from BL at Week 24	2	-5.0	7.07	-10.0	-10.0	-5.0	0.0	0.0	1.00	N/A								
At EOT	2	95.0	7.07	90.0	90.0	95.0	100.0	100.0		34	92.2	15.87	50.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	2	-5.0	7.07	-10.0	-10.0	-5.0	0.0	0.0	1.00	33	5.5	22.34	-40.0	0.0	0.0	5.0	90.0	0.20
At FU-12	2	95.0	7.07	90.0	90.0	95.0	100.0	100.0		32	84.4	28.90	5.0	87.5	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	2	-5.0	7.07	-10.0	-10.0	-5.0	0.0	0.0	1.00	31	-1.8	17.63	-60.0	-5.0	0.0	5.0	45.0	0.68
Change from EOT at FU-12	2	0.0	0.00	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		32	-7.3	22.50	-80.0	-7.5	0.0	0.0	45.0	0.048
At FU-24	2	92.5	10.61	85.0	85.0	92.5	100.0	100.0		34	89.3	21.99	10.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	2	-7.5	10.61	-15.0	-15.0	-7.5	0.0	0.0	1.00	33	2.4	22.95	-80.0	0.0	0.0	5.0	55.0	0.57
Change from EOT at FU-24	2	-2.5	3.54	-5.0	-5.0	-2.5	0.0	0.0	1.00	34	-2.9	16.97	-45.0	-5.0	0.0	0.0	50.0	0.18

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 4 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

	12 to < 18 Years Old									3 to < 12 Years Old								
	LDV/SOF (90/400 mg) 12 Weeks (N=100)									LDV/SOF (45/200 mg or 33.75/150 mg) 12 Weeks (N=123)								
Emotional Functioning	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	100	70.9	17.66	18.8	59.4	75.0	81.3	100.0		120	74.2	18.79	25.0	62.5	75.0	87.5	100.0	
At Week 12	92	78.6	17.34	31.3	65.6	81.3	93.8	100.0		121	76.4	18.25	18.8	62.5	75.0	87.5	100.0	
Change from BL at Week 12	92	7.5	15.25	-25.0	0.0	6.3	18.8	37.5	<0.001	118	1.9	18.22	-43.8	-12.5	0.0	12.5	56.3	0.38
At Week 24	N/A									N/A								
Change from BL at Week 24	N/A									N/A								
At EOT	92	78.6	17.34	31.3	65.6	81.3	93.8	100.0		122	76.5	18.18	18.8	62.5	75.0	87.5	100.0	
Change from BL at EOT	92	7.5	15.25	-25.0	0.0	6.3	18.8	37.5	<0.001	119	1.7	18.24	-43.8	-12.5	0.0	12.5	56.3	0.45
At FU-12	90	78.2	18.98	25.0	62.5	81.3	93.8	100.0		116	74.2	19.27	31.3	56.3	75.0	93.8	100.0	
Change from BL at FU-12	90	7.0	19.38	-68.8	0.0	6.3	18.8	50.0	<0.001	113	1.1	15.49	-37.5	-6.3	0.0	12.5	37.5	0.37
Change from EOT at FU-12	88	-0.4	16.91	-68.8	-6.3	0.0	6.3	50.0	0.66	115	-1.5	17.49	-50.0	-12.5	0.0	12.5	50.0	0.41
At FU-24	94	77.8	20.05	31.3	62.5	81.3	93.8	100.0		122	73.1	19.93	18.8	56.3	75.0	87.5	100.0	
Change from BL at FU-24	94	7.2	18.46	-50.0	0.0	12.5	18.8	43.8	<0.001	119	-1.0	16.03	-50.0	-12.5	0.0	6.3	37.5	0.58
Change from EOT at FU-24	90	0.0	19.60	-56.3	-12.5	0.0	12.5	43.8	0.91	121	-3.1	16.99	-50.0	-12.5	0.0	6.3	43.8	0.074

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 5 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Emotional Functioning (Continued)	3 to < 12 Years Old																	
	LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)									LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	1	25.0		25.0	25.0	25.0	25.0	25.0		2	60.4	2.95	58.3	58.3	60.4	62.5	62.5	
At Week 12	N/A									N/A								
Change from BL at Week 12	N/A									N/A								
At Week 24	1	75.0		75.0	75.0	75.0	75.0	75.0		2	68.8	8.84	62.5	62.5	68.8	75.0	75.0	
Change from BL at Week 24	1	50.0		50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	1.00	2	8.3	5.89	4.2	4.2	8.3	12.5	12.5	0.50
At EOT	1	75.0		75.0	75.0	75.0	75.0	75.0		2	68.8	8.84	62.5	62.5	68.8	75.0	75.0	
Change from BL at EOT	1	50.0		50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	1.00	2	8.3	5.89	4.2	4.2	8.3	12.5	12.5	0.50
At FU-12	1	31.3		31.3	31.3	31.3	31.3	31.3		2	62.5	0.00	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	
Change from BL at FU-12	1	6.3		6.3	6.3	6.3	6.3	6.3	1.00	2	2.1	2.95	0.0	0.0	2.1	4.2	4.2	1.00
Change from EOT at FU-12	1	-43.8		-43.8	-43.8	-43.8	-43.8	-43.8	1.00	2	-6.3	8.84	-12.5	-12.5	-6.3	0.0	0.0	1.00
At FU-24	1	68.8		68.8	68.8	68.8	68.8	68.8		2	59.4	22.10	43.8	43.8	59.4	75.0	75.0	
Change from BL at FU-24	1	43.8		43.8	43.8	43.8	43.8	43.8	1.00	2	-1.0	19.15	-14.6	-14.6	-1.0	12.5	12.5	1.00
Change from EOT at FU-24	1	-6.3		-6.3	-6.3	-6.3	-6.3	-6.3	1.00	2	-9.4	13.26	-18.8	-18.8	-9.4	0.0	0.0	1.00

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 6 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

		6 to < 12 Years Old																	
		LDV/SOF (45/200 mg) 12 Weeks (N=89)									LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)								
Emotional Functioning (Continued)		N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline		87	71.6	18.75	25.0	56.3	75.0	87.5	100.0		1	25.0		25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	
At Week 12		88	74.5	17.78	18.8	62.5	75.0	87.5	100.0		N/A								
Change from BL at Week 12		86	2.4	18.88	-37.5	-12.5	0.0	12.5	56.3	0.38	N/A								
At Week 24		N/A									1	75.0		75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	
Change from BL at Week 24		N/A									1	50.0		50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	1.00
At EOT		88	74.5	17.78	18.8	62.5	75.0	87.5	100.0		1	75.0		75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	
Change from BL at EOT		86	2.4	18.88	-37.5	-12.5	0.0	12.5	56.3	0.38	1	50.0		50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	1.00
At FU-12		84	72.6	19.67	31.3	56.3	75.0	87.5	100.0		1	31.3		31.3	31.3	31.3	31.3	31.3	
Change from BL at FU-12		82	2.2	15.62	-37.5	-6.3	0.0	12.5	37.5	0.16	1	6.3		6.3	6.3	6.3	6.3	6.3	1.00
Change from EOT at FU-12		83	-1.0	17.39	-50.0	-12.5	0.0	6.3	50.0	0.52	1	-43.8		-43.8	-43.8	-43.8	-43.8	-43.8	1.00
At FU-24		88	71.3	21.26	18.8	56.3	68.8	90.6	100.0		1	68.8		68.8	68.8	68.8	68.8	68.8	
Change from BL at FU-24		86	-0.3	17.02	-50.0	-6.3	0.0	12.5	37.5	0.96	1	43.8		43.8	43.8	43.8	43.8	43.8	1.00
Change from EOT at FU-24		87	-2.7	16.48	-50.0	-12.5	0.0	12.5	43.8	0.19	1	-6.3		-6.3	-6.3	-6.3	-6.3	-6.3	1.00

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 7 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Emotional Functioning (Continued)	6 to < 12 Years Old									3 to < 6 Years Old								
	LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)									LDV/SOF (45/200 mg or 33.75/150 mg) 12 Weeks (N=34)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	2	60.4	2.95	58.3	58.3	60.4	62.5	62.5		33	81.1	17.36	37.5	75.0	81.3	100.0	100.0	
At Week 12	N/A									33	81.6	18.75	18.8	75.0	87.5	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	N/A									32	0.6	16.53	-43.8	-12.5	0.0	12.5	37.5	0.89
At Week 24	2	68.8	8.84	62.5	62.5	68.8	75.0	75.0		N/A								
Change from BL at Week 24	2	8.3	5.89	4.2	4.2	8.3	12.5	12.5	0.50	N/A								
At EOT	2	68.8	8.84	62.5	62.5	68.8	75.0	75.0		34	81.6	18.46	18.8	75.0	87.5	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	2	8.3	5.89	4.2	4.2	8.3	12.5	12.5	0.50	33	0.0	16.61	-43.8	-12.5	0.0	12.5	37.5	0.92
At FU-12	2	62.5	0.00	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5		32	78.3	17.82	37.5	68.8	75.0	96.9	100.0	
Change from BL at FU-12	2	2.1	2.95	0.0	0.0	2.1	4.2	4.2	1.00	31	-1.6	15.05	-31.3	-12.5	0.0	6.3	25.0	0.58
Change from EOT at FU-12	2	-6.3	8.84	-12.5	-12.5	-6.3	0.0	0.0	1.00	32	-2.7	17.96	-43.8	-12.5	-3.1	12.5	25.0	0.60
At FU-24	2	59.4	22.10	43.8	43.8	59.4	75.0	75.0		34	77.6	15.32	50.0	62.5	78.1	87.5	100.0	
Change from BL at FU-24	2	-1.0	19.15	-14.6	-14.6	-1.0	12.5	12.5	1.00	33	-2.8	13.17	-25.0	-12.5	-6.3	0.0	31.3	0.17
Change from EOT at FU-24	2	-9.4	13.26	-18.8	-18.8	-9.4	0.0	0.0	1.00	34	-4.0	18.46	-43.8	-12.5	-6.3	6.3	37.5	0.23

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 8 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

	12 to < 18 Years Old									3 to < 12 Years Old								
	LDV/SOF (90/400 mg) 12 Weeks (N=100)									LDV/SOF (45/200 mg or 33.75/150 mg) 12 Weeks (N=123)								
Social Functioning	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	100	79.4	21.41	33.3	62.5	83.3	100.0	100.0		120	83.8	19.78	16.7	75.0	91.7	100.0	100.0	
At Week 12	92	86.2	17.58	41.7	75.0	95.8	100.0	100.0		121	82.5	20.57	8.3	75.0	91.7	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	92	7.0	20.19	-33.3	0.0	0.0	20.8	58.3	0.001	118	-1.7	21.67	-58.3	-8.3	0.0	8.3	75.0	0.32
At Week 24	N/A									N/A								
Change from BL at Week 24	N/A									N/A								
At EOT	92	86.2	17.58	41.7	75.0	95.8	100.0	100.0		122	82.6	20.50	8.3	75.0	91.7	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	92	7.0	20.19	-33.3	0.0	0.0	20.8	58.3	0.001	119	-1.8	21.59	-58.3	-8.3	0.0	8.3	75.0	0.31
At FU-12	90	82.6	22.37	0.0	66.7	91.7	100.0	100.0		116	80.5	21.25	0.0	66.7	87.5	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	90	2.5	24.35	-100.0	-8.3	0.0	16.7	58.3	0.14	113	-2.9	20.92	-100.0	-8.3	0.0	8.3	58.3	0.25
Change from EOT at FU-12	88	-4.0	21.44	-100.0	-8.3	0.0	0.0	50.0	0.17	115	-1.2	23.11	-100.0	-8.3	0.0	8.3	58.3	0.78
At FU-24	94	83.2	20.14	25.0	75.0	91.7	100.0	100.0		122	81.3	20.78	16.7	66.7	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	94	3.6	21.67	-58.3	-8.3	0.0	16.7	58.3	0.12	119	-2.7	18.41	-66.7	-8.3	0.0	8.3	50.0	0.12
Change from EOT at FU-24	90	-2.9	19.40	-66.7	-8.3	0.0	8.3	33.3	0.22	121	-1.3	21.35	-66.7	-8.3	0.0	8.3	50.0	0.76

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 9 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

		3 to < 12 Years Old																	
		LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)									LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)								
Social Functioning (Continued)		N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline		1	50.0		50.0	50.0	50.0	50.0	50.0		2	54.2	17.68	41.7	41.7	54.2	66.7	66.7	
At Week 12		N/A									N/A								
Change from BL at Week 12		N/A									N/A								
At Week 24		1	58.3		58.3	58.3	58.3	58.3	58.3		2	41.7	35.36	16.7	16.7	41.7	66.7	66.7	
Change from BL at Week 24		1	8.3		8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	1.00	2	-12.5	17.68	-25.0	-25.0	-12.5	0.0	0.0	1.00
At EOT		1	58.3		58.3	58.3	58.3	58.3	58.3		2	41.7	35.36	16.7	16.7	41.7	66.7	66.7	
Change from BL at EOT		1	8.3		8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	1.00	2	-12.5	17.68	-25.0	-25.0	-12.5	0.0	0.0	1.00
At FU-12		1	41.7		41.7	41.7	41.7	41.7	41.7		2	41.7	11.79	33.3	33.3	41.7	50.0	50.0	
Change from BL at FU-12		1	-8.3		-8.3	-8.3	-8.3	-8.3	-8.3	1.00	2	-12.5	5.89	-16.7	-16.7	-12.5	-8.3	-8.3	0.50
Change from EOT at FU-12		1	-16.7		-16.7	-16.7	-16.7	-16.7	-16.7	1.00	2	0.0	23.57	-16.7	-16.7	0.0	16.7	16.7	1.00
At FU-24		1	66.7		66.7	66.7	66.7	66.7	66.7		2	25.0	35.36	0.0	0.0	25.0	50.0	50.0	
Change from BL at FU-24		1	16.7		16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	1.00	2	-29.2	17.68	-41.7	-41.7	-29.2	-16.7	-16.7	0.50
Change from EOT at FU-24		1	8.3		8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	1.00	2	-16.7	0.00	-16.7	-16.7	-16.7	-16.7	-16.7	0.50

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 10 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Social Functioning (Continued)	6 to < 12 Years Old																	
	LDV/SOF (45/200 mg) 12 Weeks (N=89)									LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	87	82.5	20.33	16.7	75.0	91.7	100.0	100.0		1	50.0		50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	
At Week 12	88	81.3	21.22	8.3	70.8	87.5	100.0	100.0		N/A								
Change from BL at Week 12	86	-1.7	23.33	-58.3	-8.3	0.0	8.3	75.0	0.43	N/A								
At Week 24	N/A									1	58.3		58.3	58.3	58.3	58.3	58.3	
Change from BL at Week 24	N/A									1	8.3		8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	1.00
At EOT	88	81.3	21.22	8.3	70.8	87.5	100.0	100.0		1	58.3		58.3	58.3	58.3	58.3	58.3	
Change from BL at EOT	86	-1.7	23.33	-58.3	-8.3	0.0	8.3	75.0	0.43	1	8.3		8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	1.00
At FU-12	84	79.3	22.39	0.0	66.7	83.3	100.0	100.0		1	41.7		41.7	41.7	41.7	41.7	41.7	
Change from BL at FU-12	82	-2.8	22.61	-100.0	-8.3	0.0	8.3	58.3	0.43	1	-8.3		-8.3	-8.3	-8.3	-8.3	-8.3	1.00
Change from EOT at FU-12	83	-1.3	24.81	-100.0	-8.3	0.0	8.3	58.3	0.86	1	-16.7		-16.7	-16.7	-16.7	-16.7	-16.7	1.00
At FU-24	88	79.6	22.42	16.7	66.7	83.3	100.0	100.0		1	66.7		66.7	66.7	66.7	66.7	66.7	
Change from BL at FU-24	86	-3.1	19.72	-66.7	-8.3	0.0	8.3	50.0	0.19	1	16.7		16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	1.00
Change from EOT at FU-24	87	-1.7	22.95	-66.7	-8.3	0.0	8.3	50.0	0.81	1	8.3		8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	1.00

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 11 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Social Functioning (Continued)	6 to < 12 Years Old									3 to < 6 Years Old								
	LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)									LDV/SOF (45/200 mg or 33.75/150 mg) 12 Weeks (N=34)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	2	54.2	17.68	41.7	41.7	54.2	66.7	66.7		33	87.4	18.06	41.7	75.0	100.0	100.0	100.0	
At Week 12	N/A									33	85.6	18.67	25.0	75.0	91.7	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	N/A									32	-1.6	16.73	-33.3	-8.3	0.0	0.0	58.3	0.61
At Week 24	2	41.7	35.36	16.7	16.7	41.7	66.7	66.7		N/A								
Change from BL at Week 24	2	-12.5	17.68	-25.0	-25.0	-12.5	0.0	0.0	1.00	N/A								
At EOT	2	41.7	35.36	16.7	16.7	41.7	66.7	66.7		34	85.8	18.41	25.0	75.0	91.7	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	2	-12.5	17.68	-25.0	-25.0	-12.5	0.0	0.0	1.00	33	-1.8	16.50	-33.3	-8.3	0.0	0.0	58.3	0.53
At FU-12	2	41.7	11.79	33.3	33.3	41.7	50.0	50.0		32	83.9	17.83	41.7	75.0	91.7	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	2	-12.5	5.89	-16.7	-16.7	-12.5	-8.3	-8.3	0.50	31	-3.0	15.89	-41.7	-8.3	0.0	0.0	41.7	0.33
Change from EOT at FU-12	2	0.0	23.57	-16.7	-16.7	0.0	16.7	16.7	1.00	32	-1.0	18.30	-58.3	-8.3	0.0	8.3	33.3	0.67
At FU-24	2	25.0	35.36	0.0	0.0	25.0	50.0	50.0		34	85.5	15.26	50.0	75.0	87.5	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	2	-29.2	17.68	-41.7	-41.7	-29.2	-16.7	-16.7	0.50	33	-1.8	14.70	-33.3	-8.3	0.0	0.0	25.0	0.56
Change from EOT at FU-24	2	-16.7	0.00	-16.7	-16.7	-16.7	-16.7	-16.7	0.50	34	-0.2	16.85	-33.3	-8.3	0.0	8.3	33.3	0.79

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 12 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

School Functioning	12 to < 18 Years Old									3 to < 12 Years Old								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	98	61.0	27.41	0.0	41.7	58.3	83.3	100.0		112	69.9	27.36	0.0	50.0	75.0	91.7	100.0	
At Week 12	92	68.6	24.96	8.3	50.0	70.8	91.7	100.0		116	69.0	26.32	0.0	50.0	66.7	95.8	100.0	
Change from BL at Week 12	90	8.4	24.11	-58.3	-8.3	8.3	16.7	83.3	0.004	109	-1.8	24.77	-91.7	-8.3	0.0	8.3	75.0	0.55
At Week 24	N/A									N/A								
Change from BL at Week 24	N/A									N/A								
At EOT	92	68.6	24.96	8.3	50.0	70.8	91.7	100.0		116	69.0	26.32	0.0	50.0	66.7	95.8	100.0	
Change from BL at EOT	90	8.4	24.11	-58.3	-8.3	8.3	16.7	83.3	0.004	109	-1.8	24.77	-91.7	-8.3	0.0	8.3	75.0	0.55
At FU-12	89	68.7	25.48	8.3	50.0	75.0	91.7	100.0		112	66.2	27.46	0.0	50.0	70.8	91.7	100.0	
Change from BL at FU-12	87	7.5	28.87	-83.3	-8.3	8.3	25.0	75.0	0.010	105	-3.2	25.09	-100.0	-16.7	0.0	8.3	83.3	0.28
Change from EOT at FU-12	87	-0.6	25.94	-83.3	-8.3	0.0	8.3	91.7	0.84	109	-3.0	23.65	-75.0	-16.7	0.0	8.3	75.0	0.11
At FU-24	93	66.3	25.18	16.7	50.0	66.7	91.7	100.0		119	68.7	27.21	8.3	50.0	66.7	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	91	4.3	26.74	-66.7	-8.3	0.0	16.7	75.0	0.22	111	-2.0	21.53	-75.0	-16.7	0.0	8.3	75.0	0.23
Change from EOT at FU-24	89	-2.6	27.05	-66.7	-16.7	0.0	8.3	91.7	0.20	115	-0.8	25.15	-75.0	-8.3	0.0	8.3	91.7	0.26

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 13 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

School Functioning (Continued)	3 to < 12 Years Old																	
	LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)									LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	1	66.7		66.7	66.7	66.7	66.7	66.7		2	54.2	5.89	50.0	50.0	54.2	58.3	58.3	
At Week 12	N/A									N/A								
Change from BL at Week 12	N/A									N/A								
At Week 24	1	100.0		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		2	54.2	5.89	50.0	50.0	54.2	58.3	58.3	
Change from BL at Week 24	1	33.3		33.3	33.3	33.3	33.3	33.3	1.00	2	0.0	11.79	-8.3	-8.3	0.0	8.3	8.3	1.00
At EOT	1	100.0		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		2	54.2	5.89	50.0	50.0	54.2	58.3	58.3	
Change from BL at EOT	1	33.3		33.3	33.3	33.3	33.3	33.3	1.00	2	0.0	11.79	-8.3	-8.3	0.0	8.3	8.3	1.00
At FU-12	1	25.0		25.0	25.0	25.0	25.0	25.0		2	33.3	0.00	33.3	33.3	33.3	33.3	33.3	
Change from BL at FU-12	1	-41.7		-41.7	-41.7	-41.7	-41.7	-41.7	1.00	2	-20.8	5.89	-25.0	-25.0	-20.8	-16.7	-16.7	0.50
Change from EOT at FU-12	1	-75.0		-75.0	-75.0	-75.0	-75.0	-75.0	1.00	2	-20.8	5.89	-25.0	-25.0	-20.8	-16.7	-16.7	0.50
At FU-24	1	100.0		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		2	29.2	5.89	25.0	25.0	29.2	33.3	33.3	
Change from BL at FU-24	1	33.3		33.3	33.3	33.3	33.3	33.3	1.00	2	-25.0	11.79	-33.3	-33.3	-25.0	-16.7	-16.7	0.50
Change from EOT at FU-24	1	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		2	-25.0	0.00	-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	0.50

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 14 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

School Functioning (Continued)	6 to < 12 Years Old																	
	LDV/SOF (45/200 mg) 12 Weeks (N=89)									LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	85	67.5	27.69	0.0	50.0	75.0	91.7	100.0		1	66.7		66.7	66.7	66.7	66.7	66.7	
At Week 12	88	66.2	27.17	0.0	50.0	66.7	91.7	100.0		N/A								
Change from BL at Week 12	84	-2.5	25.77	-91.7	-8.3	0.0	8.3	58.3	0.58	N/A								
At Week 24	N/A									1	100.0		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 24	N/A									1	33.3		33.3	33.3	33.3	33.3	33.3	1.00
At EOT	88	66.2	27.17	0.0	50.0	66.7	91.7	100.0		1	100.0		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	84	-2.5	25.77	-91.7	-8.3	0.0	8.3	58.3	0.58	1	33.3		33.3	33.3	33.3	33.3	33.3	1.00
At FU-12	83	63.3	27.73	0.0	41.7	58.3	83.3	100.0		1	25.0		25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	
Change from BL at FU-12	79	-3.2	23.12	-100.0	-16.7	0.0	8.3	50.0	0.32	1	-41.7		-41.7	-41.7	-41.7	-41.7	-41.7	1.00
Change from EOT at FU-12	82	-2.6	24.14	-66.7	-16.7	0.0	8.3	75.0	0.18	1	-75.0		-75.0	-75.0	-75.0	-75.0	-75.0	1.00
At FU-24	88	66.4	28.38	16.7	41.7	66.7	100.0	100.0		1	100.0		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	84	-1.1	19.52	-58.3	-12.5	0.0	8.3	50.0	0.61	1	33.3		33.3	33.3	33.3	33.3	33.3	1.00
Change from EOT at FU-24	87	0.6	26.38	-75.0	-8.3	0.0	8.3	91.7	0.79	1	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	

A higher value indicates better quality of life outcome.
 EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.
 The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.
 Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.
 Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.
 Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29 Page 15 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

School Functioning (Continued)	6 to < 12 Years Old									3 to < 6 Years Old								
	LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)									LDV/SOF (45/200 mg or 33.75/150 mg) 12 Weeks (N=34)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	2	54.2	5.89	50.0	50.0	54.2	58.3	58.3		27	77.8	25.21	0.0	66.7	83.3	100.0	100.0	
At Week 12	N/A									28	77.7	21.64	33.3	62.5	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	N/A									25	0.7	21.37	-50.0	-8.3	0.0	8.3	75.0	0.66
At Week 24	2	54.2	5.89	50.0	50.0	54.2	58.3	58.3		N/A								
Change from BL at Week 24	2	0.0	11.79	-8.3	-8.3	0.0	8.3	8.3	1.00	N/A								
At EOT	2	54.2	5.89	50.0	50.0	54.2	58.3	58.3		28	77.7	21.64	33.3	62.5	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	2	0.0	11.79	-8.3	-8.3	0.0	8.3	8.3	1.00	25	0.7	21.37	-50.0	-8.3	0.0	8.3	75.0	0.66
At FU-12	2	33.3	0.00	33.3	33.3	33.3	33.3	33.3		29	74.6	25.26	8.3	58.3	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	2	-20.8	5.89	-25.0	-25.0	-20.8	-16.7	-16.7	0.50	26	-3.4	30.82	-75.0	-16.7	0.0	12.5	83.3	0.68
Change from EOT at FU-12	2	-20.8	5.89	-25.0	-25.0	-20.8	-16.7	-16.7	0.50	27	-4.2	22.50	-75.0	-16.7	0.0	8.3	33.3	0.45
At FU-24	2	29.2	5.89	25.0	25.0	29.2	33.3	33.3		31	75.3	22.72	8.3	58.3	75.0	91.7	100.0	
Change from BL at FU-24	2	-25.0	11.79	-33.3	-33.3	-25.0	-16.7	-16.7	0.50	27	-4.9	27.08	-75.0	-16.7	-8.3	8.3	75.0	0.21
Change from EOT at FU-24	2	-25.0	0.00	-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	0.50	28	-5.1	20.71	-50.0	-16.7	-8.3	0.0	41.7	0.15

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 16 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Physical Health Summary	12 to < 18 Years Old									3 to < 12 Years Old								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	100	80.9	23.88	0.0	67.5	90.0	100.0	100.0		120	88.9	19.67	0.0	85.0	100.0	100.0	100.0	
At Week 12	92	86.3	19.44	5.0	80.0	95.0	100.0	100.0		121	87.5	21.63	0.0	85.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	92	5.7	25.73	-95.0	-5.0	0.0	12.5	100.0	0.040	118	-1.5	24.39	-100.0	-5.0	0.0	5.0	90.0	0.86
At Week 24	N/A									N/A								
Change from BL at Week 24	N/A									N/A								
At EOT	92	86.3	19.44	5.0	80.0	95.0	100.0	100.0		122	87.6	21.57	0.0	85.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	92	5.7	25.73	-95.0	-5.0	0.0	12.5	100.0	0.040	119	-1.5	24.28	-100.0	-5.0	0.0	5.0	90.0	0.86
At FU-12	90	83.4	23.01	15.0	70.0	95.0	100.0	100.0		116	88.0	22.63	0.0	87.5	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	90	1.6	26.72	-70.0	-5.0	0.0	10.0	100.0	0.47	113	-0.2	16.94	-60.0	-5.0	0.0	5.0	45.0	0.80
Change from EOT at FU-12	88	-3.9	23.64	-80.0	-10.0	0.0	5.0	55.0	0.22	115	-0.4	24.70	-100.0	-5.0	0.0	5.0	90.0	0.63
At FU-24	94	81.6	25.18	0.0	65.0	95.0	100.0	100.0		122	88.6	20.23	0.0	85.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	94	0.0	27.66	-95.0	-10.0	0.0	10.0	100.0	0.91	119	-0.5	22.10	-100.0	-5.0	0.0	5.0	55.0	0.94
Change from EOT at FU-24	90	-4.7	26.67	-85.0	-15.0	0.0	5.0	95.0	0.16	121	1.0	25.09	-100.0	-5.0	0.0	5.0	100.0	0.85

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 17 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Physical Health Summary (Continued)	3 to < 12 Years Old																	
	LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)									LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	1	45.0		45.0	45.0	45.0	45.0	45.0		2	100.0	0.00	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
At Week 12	N/A									N/A								
Change from BL at Week 12	N/A									N/A								
At Week 24	1	100.0		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		2	95.0	7.07	90.0	90.0	95.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 24	1	55.0		55.0	55.0	55.0	55.0	55.0	1.00	2	-5.0	7.07	-10.0	-10.0	-5.0	0.0	0.0	1.00
At EOT	1	100.0		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		2	95.0	7.07	90.0	90.0	95.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	1	55.0		55.0	55.0	55.0	55.0	55.0	1.00	2	-5.0	7.07	-10.0	-10.0	-5.0	0.0	0.0	1.00
At FU-12	1	30.0		30.0	30.0	30.0	30.0	30.0		2	95.0	7.07	90.0	90.0	95.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	1	-15.0		-15.0	-15.0	-15.0	-15.0	-15.0	1.00	2	-5.0	7.07	-10.0	-10.0	-5.0	0.0	0.0	1.00
Change from EOT at FU-12	1	-70.0		-70.0	-70.0	-70.0	-70.0	-70.0	1.00	2	0.0	0.00	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
At FU-24	1	90.0		90.0	90.0	90.0	90.0	90.0		2	92.5	10.61	85.0	85.0	92.5	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	1	45.0		45.0	45.0	45.0	45.0	45.0	1.00	2	-7.5	10.61	-15.0	-15.0	-7.5	0.0	0.0	1.00
Change from EOT at FU-24	1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00	2	-2.5	3.54	-5.0	-5.0	-2.5	0.0	0.0	1.00

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 18 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Physical Health Summary (Continued)	6 to < 12 Years Old																	
	LDV/SOF (45/200 mg) 12 Weeks (N=89)									LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	87	89.8	15.98	35.0	85.0	100.0	100.0	100.0		1	45.0		45.0	45.0	45.0	45.0	45.0	
At Week 12	88	85.9	23.25	0.0	82.5	97.5	100.0	100.0		N/A								
Change from BL at Week 12	86	-4.2	24.59	-100.0	-5.0	0.0	5.0	55.0	0.40	N/A								
At Week 24	N/A									1	100.0		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 24	N/A									1	55.0		55.0	55.0	55.0	55.0	55.0	1.00
At EOT	88	85.9	23.25	0.0	82.5	97.5	100.0	100.0		1	100.0		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	86	-4.2	24.59	-100.0	-5.0	0.0	5.0	55.0	0.40	1	55.0		55.0	55.0	55.0	55.0	55.0	1.00
At FU-12	84	89.4	19.76	0.0	87.5	100.0	100.0	100.0		1	30.0		30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	
Change from BL at FU-12	82	0.4	16.74	-60.0	0.0	0.0	5.0	40.0	0.62	1	-15.0		-15.0	-15.0	-15.0	-15.0	-15.0	1.00
Change from EOT at FU-12	83	2.3	25.11	-100.0	-5.0	0.0	5.0	90.0	0.54	1	-70.0		-70.0	-70.0	-70.0	-70.0	-70.0	1.00
At FU-24	88	88.4	19.63	0.0	85.0	100.0	100.0	100.0		1	90.0		90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	
Change from BL at FU-24	86	-1.6	21.80	-100.0	-5.0	0.0	5.0	50.0	0.69	1	45.0		45.0	45.0	45.0	45.0	45.0	1.00
Change from EOT at FU-24	87	2.6	27.55	-100.0	-5.0	0.0	10.0	100.0	0.35	1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00

A higher value indicates better quality of life outcome.
EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.
The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.
Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.
Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.
Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Physical Health Summary (Continued)	6 to < 12 Years Old									3 to < 6 Years Old								
	LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)									LDV/SOF (45/200 mg or 33.75/150 mg) 12 Weeks (N=34)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	2	100.0	0.00	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		33	86.5	27.29	0.0	95.0	100.0	100.0	100.0	
At Week 12	N/A									33	92.0	16.05	50.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	N/A									32	5.6	22.67	-40.0	0.0	0.0	5.0	90.0	0.20
At Week 24	2	95.0	7.07	90.0	90.0	95.0	100.0	100.0		N/A								
Change from BL at Week 24	2	-5.0	7.07	-10.0	-10.0	-5.0	0.0	0.0	1.00	N/A								
At EOT	2	95.0	7.07	90.0	90.0	95.0	100.0	100.0		34	92.2	15.87	50.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	2	-5.0	7.07	-10.0	-10.0	-5.0	0.0	0.0	1.00	33	5.5	22.34	-40.0	0.0	0.0	5.0	90.0	0.20
At FU-12	2	95.0	7.07	90.0	90.0	95.0	100.0	100.0		32	84.4	28.90	5.0	87.5	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	2	-5.0	7.07	-10.0	-10.0	-5.0	0.0	0.0	1.00	31	-1.8	17.63	-60.0	-5.0	0.0	5.0	45.0	0.68
Change from EOT at FU-12	2	0.0	0.00	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		32	-7.3	22.50	-80.0	-7.5	0.0	0.0	45.0	0.048
At FU-24	2	92.5	10.61	85.0	85.0	92.5	100.0	100.0		34	89.3	21.99	10.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	2	-7.5	10.61	-15.0	-15.0	-7.5	0.0	0.0	1.00	33	2.4	22.95	-80.0	0.0	0.0	5.0	55.0	0.57
Change from EOT at FU-24	2	-2.5	3.54	-5.0	-5.0	-2.5	0.0	0.0	1.00	34	-2.9	16.97	-45.0	-5.0	0.0	0.0	50.0	0.18

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 20 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Psychosocial Health Summary	12 to < 18 Years Old									3 to < 12 Years Old								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	100	70.5	17.42	22.2	60.0	70.0	85.0	100.0		120	76.2	18.61	15.0	65.0	78.8	92.5	100.0	
At Week 12	92	77.9	15.89	37.5	63.8	80.0	90.0	100.0		121	76.3	17.86	15.0	65.0	77.5	90.0	100.0	
Change from BL at Week 12	92	7.6	14.68	-22.5	0.0	5.0	15.0	47.5	<0.001	118	-0.2	16.50	-50.0	-9.6	0.0	10.0	50.0	0.92
At Week 24	N/A									N/A								
Change from BL at Week 24	N/A									N/A								
At EOT	92	77.9	15.89	37.5	63.8	80.0	90.0	100.0		122	76.4	17.81	15.0	65.0	77.5	90.0	100.0	
Change from BL at EOT	92	7.6	14.68	-22.5	0.0	5.0	15.0	47.5	<0.001	119	-0.4	16.48	-50.0	-10.0	0.0	10.0	50.0	0.83
At FU-12	90	76.7	17.65	35.0	62.5	78.8	90.0	100.0		116	74.0	18.79	30.0	60.0	75.0	90.0	100.0	
Change from BL at FU-12	90	5.8	18.69	-52.5	-5.0	6.3	15.0	45.0	0.003	113	-1.3	15.84	-62.5	-10.0	0.0	10.0	32.5	0.73
Change from EOT at FU-12	88	-1.6	15.82	-52.5	-7.5	0.0	6.3	35.0	0.97	115	-1.8	16.83	-52.5	-10.0	0.0	7.1	50.0	0.17
At FU-24	94	76.0	17.53	35.0	65.0	77.5	92.5	100.0		122	74.4	18.84	17.5	57.5	75.0	90.0	100.0	
Change from BL at FU-24	94	5.4	17.25	-35.0	-7.5	5.4	15.0	45.0	0.006	119	-1.8	13.42	-32.5	-10.0	-0.4	5.0	32.5	0.13
Change from EOT at FU-24	90	-1.7	15.97	-42.5	-10.0	-2.5	7.5	40.0	0.39	121	-1.8	15.31	-52.5	-10.0	0.0	5.0	45.0	0.17

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 21 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

		3 to < 12 Years Old																	
		LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)									LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)								
Psychosocial Health Summary (Continued)		N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline		1	45.0		45.0	45.0	45.0	45.0	45.0		2	56.4	5.11	52.8	52.8	56.4	60.0	60.0	
At Week 12		N/A									N/A								
Change from BL at Week 12		N/A									N/A								
At Week 24		1	77.5		77.5	77.5	77.5	77.5	77.5		2	56.3	15.91	45.0	45.0	56.3	67.5	67.5	
Change from BL at Week 24		1	32.5		32.5	32.5	32.5	32.5	32.5	1.00	2	-0.1	10.80	-7.8	-7.8	-0.1	7.5	7.5	1.00
At EOT		1	77.5		77.5	77.5	77.5	77.5	77.5		2	56.3	15.91	45.0	45.0	56.3	67.5	67.5	
Change from BL at EOT		1	32.5		32.5	32.5	32.5	32.5	32.5	1.00	2	-0.1	10.80	-7.8	-7.8	-0.1	7.5	7.5	1.00
At FU-12		1	32.5		32.5	32.5	32.5	32.5	32.5		2	47.5	3.54	45.0	45.0	47.5	50.0	50.0	
Change from BL at FU-12		1	-12.5		-12.5	-12.5	-12.5	-12.5	-12.5	1.00	2	-8.9	1.57	-10.0	-10.0	-8.9	-7.8	-7.8	0.50
Change from EOT at FU-12		1	-45.0		-45.0	-45.0	-45.0	-45.0	-45.0	1.00	2	-8.8	12.37	-17.5	-17.5	-8.8	0.0	0.0	1.00
At FU-24		1	77.5		77.5	77.5	77.5	77.5	77.5		2	40.0	21.21	25.0	25.0	40.0	55.0	55.0	
Change from BL at FU-24		1	32.5		32.5	32.5	32.5	32.5	32.5	1.00	2	-16.4	16.11	-27.8	-27.8	-16.4	-5.0	-5.0	0.50
Change from EOT at FU-24		1	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		2	-16.3	5.30	-20.0	-20.0	-16.3	-12.5	-12.5	0.50

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 22 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Psychosocial Health Summary (Continued)	6 to < 12 Years Old																	
	LDV/SOF (45/200 mg) 12 Weeks (N=89)									LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	87	73.7	18.82	15.0	60.0	75.0	90.0	100.0		1	45.0		45.0	45.0	45.0	45.0	45.0	
At Week 12	88	74.1	17.84	15.0	63.8	75.0	87.5	100.0		N/A								
Change from BL at Week 12	86	-0.2	17.87	-50.0	-10.0	0.0	10.0	50.0	0.98	N/A								
At Week 24	N/A									1	77.5		77.5	77.5	77.5	77.5	77.5	
Change from BL at Week 24	N/A									1	32.5		32.5	32.5	32.5	32.5	32.5	1.00
At EOT	88	74.1	17.84	15.0	63.8	75.0	87.5	100.0		1	77.5		77.5	77.5	77.5	77.5	77.5	
Change from BL at EOT	86	-0.2	17.87	-50.0	-10.0	0.0	10.0	50.0	0.98	1	32.5		32.5	32.5	32.5	32.5	32.5	1.00
At FU-12	84	71.9	18.84	30.0	58.8	71.3	85.0	100.0		1	32.5		32.5	32.5	32.5	32.5	32.5	
Change from BL at FU-12	82	-0.9	15.79	-62.5	-10.0	0.0	10.0	32.5	0.98	1	-12.5		-12.5	-12.5	-12.5	-12.5	-12.5	1.00
Change from EOT at FU-12	83	-1.6	17.60	-52.5	-10.0	0.0	7.5	50.0	0.33	1	-45.0		-45.0	-45.0	-45.0	-45.0	-45.0	1.00
At FU-24	88	72.4	19.77	17.5	57.5	72.5	90.0	100.0		1	77.5		77.5	77.5	77.5	77.5	77.5	
Change from BL at FU-24	86	-1.3	13.69	-32.5	-10.0	0.0	7.5	32.5	0.37	1	32.5		32.5	32.5	32.5	32.5	32.5	1.00
Change from EOT at FU-24	87	-1.4	15.74	-52.5	-7.5	0.0	5.0	45.0	0.43	1	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 23 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Psychosocial Health Summary (Continued)	6 to < 12 Years Old									3 to < 6 Years Old								
	LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)									LDV/SOF (45/200 mg or 33.75/150 mg) 12 Weeks (N=34)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	2	56.4	5.11	52.8	52.8	56.4	60.0	60.0		33	82.8	16.57	37.5	75.0	85.7	95.0	100.0	
At Week 12	N/A									33	82.4	16.70	32.5	72.5	85.0	96.4	100.0	
Change from BL at Week 12	N/A									32	-0.3	12.32	-22.5	-8.6	-1.3	7.1	32.5	0.72
At Week 24	2	56.3	15.91	45.0	45.0	56.3	67.5	67.5		N/A								
Change from BL at Week 24	2	-0.1	10.80	-7.8	-7.8	-0.1	7.5	7.5	1.00	N/A								
At EOT	2	56.3	15.91	45.0	45.0	56.3	67.5	67.5		34	82.5	16.45	32.5	72.5	85.4	96.4	100.0	
Change from BL at EOT	2	-0.1	10.80	-7.8	-7.8	-0.1	7.5	7.5	1.00	33	-0.7	12.37	-22.5	-9.6	-2.5	7.1	32.5	0.56
At FU-12	2	47.5	3.54	45.0	45.0	47.5	50.0	50.0		32	79.4	17.84	32.5	70.0	80.4	95.0	100.0	
Change from BL at FU-12	2	-8.9	1.57	-10.0	-10.0	-8.9	-7.8	-7.8	0.50	31	-2.5	16.19	-40.0	-10.7	0.0	7.5	32.5	0.51
Change from EOT at FU-12	2	-8.8	12.37	-17.5	-17.5	-8.8	0.0	0.0	1.00	32	-2.4	14.91	-27.5	-12.5	-4.3	6.1	27.5	0.31
At FU-24	2	40.0	21.21	25.0	25.0	40.0	55.0	55.0		34	79.6	15.22	42.5	70.0	80.0	92.5	100.0	
Change from BL at FU-24	2	-16.4	16.11	-27.8	-27.8	-16.4	-5.0	-5.0	0.50	33	-3.0	12.83	-30.0	-12.5	-2.5	3.6	32.5	0.16
Change from EOT at FU-24	2	-16.3	5.30	-20.0	-20.0	-16.3	-12.5	-12.5	0.50	34	-2.9	14.29	-30.0	-12.5	0.0	7.1	30.0	0.19

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 24 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Total Score	12 to < 18 Years Old										3 to < 12 Years Old							
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	100	74.0	17.61	35.0	61.7	77.5	86.7	100.0		120	80.4	16.68	25.0	71.7	83.3	95.0	100.0	
At Week 12	92	80.7	14.65	45.0	70.0	83.3	91.7	100.0		121	80.1	16.34	35.0	71.7	83.3	93.3	100.0	
Change from BL at Week 12	92	6.9	15.45	-31.3	-1.7	5.0	14.2	58.3	<0.001	118	-0.7	16.90	-61.7	-6.7	0.0	6.7	48.3	0.70
At Week 24	N/A									N/A								
Change from BL at Week 24	N/A									N/A								
At EOT	92	80.7	14.65	45.0	70.0	83.3	91.7	100.0		122	80.2	16.31	35.0	71.7	83.3	93.3	100.0	
Change from BL at EOT	92	6.9	15.45	-31.3	-1.7	5.0	14.2	58.3	<0.001	119	-0.7	16.84	-61.7	-6.7	0.0	6.7	48.3	0.76
At FU-12	90	78.9	16.72	35.0	70.0	81.7	91.7	100.0		116	78.7	17.10	30.0	68.3	80.8	93.3	100.0	
Change from BL at FU-12	90	4.3	17.65	-41.7	-5.0	5.0	15.0	61.7	0.011	113	-1.0	13.60	-61.7	-6.7	1.7	6.7	23.3	0.86
Change from EOT at FU-12	88	-2.4	15.15	-51.7	-9.2	0.0	5.0	41.7	0.43	115	-1.3	16.31	-56.7	-8.3	-1.7	5.0	60.0	0.20
At FU-24	94	77.9	18.24	35.0	66.7	83.3	93.3	100.0		122	79.2	16.75	30.0	70.0	81.7	93.3	100.0	
Change from BL at FU-24	94	3.6	18.15	-46.7	-5.0	4.2	11.7	63.3	0.036	119	-1.3	13.72	-46.7	-8.3	-1.7	5.0	38.3	0.21
Change from EOT at FU-24	90	-2.7	16.81	-50.0	-10.0	0.0	6.7	46.7	0.30	121	-0.9	15.97	-55.0	-10.0	-1.7	5.0	61.7	0.15

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 25 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Total Score (Continued)	3 to < 12 Years Old																		
	LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)									LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)									
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	
Baseline	1	45.0		45.0	45.0	45.0	45.0	45.0		2	71.5	2.61	69.6	69.6	71.5	73.3	73.3		
At Week 12	N/A									N/A									
Change from BL at Week 12	N/A									N/A									
At Week 24	1	85.0		85.0	85.0	85.0	85.0	85.0		2	69.2	12.96	60.0	60.0	69.2	78.3	78.3		
Change from BL at Week 24	1	40.0		40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	1.00	2	-2.3	10.35	-9.6	-9.6	-2.3	5.0	5.0	1.00	
At EOT	1	85.0		85.0	85.0	85.0	85.0	85.0		2	69.2	12.96	60.0	60.0	69.2	78.3	78.3		
Change from BL at EOT	1	40.0		40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	1.00	2	-2.3	10.35	-9.6	-9.6	-2.3	5.0	5.0	1.00	
At FU-12	1	31.7		31.7	31.7	31.7	31.7	31.7		2	63.3	4.71	60.0	60.0	63.3	66.7	66.7		
Change from BL at FU-12	1	-13.3		-13.3	-13.3	-13.3	-13.3	-13.3	1.00	2	-8.2	2.10	-9.6	-9.6	-8.2	-6.7	-6.7	0.50	
Change from EOT at FU-12	1	-53.3		-53.3	-53.3	-53.3	-53.3	-53.3	1.00	2	-5.8	8.25	-11.7	-11.7	-5.8	0.0	0.0	1.00	
At FU-24	1	81.7		81.7	81.7	81.7	81.7	81.7		2	57.5	17.68	45.0	45.0	57.5	70.0	70.0		
Change from BL at FU-24	1	36.7		36.7	36.7	36.7	36.7	36.7	1.00	2	-14.0	15.07	-24.6	-24.6	-14.0	-3.3	-3.3	0.50	
Change from EOT at FU-24	1	-3.3		-3.3	-3.3	-3.3	-3.3	-3.3	1.00	2	-11.7	4.71	-15.0	-15.0	-11.7	-8.3	-8.3	0.50	

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 26 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Total Score (Continued)	6 to < 12 Years Old																	
	LDV/SOF (45/200 mg) 12 Weeks (N=89)									LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	87	79.1	15.86	28.3	70.0	80.0	91.7	100.0		1	45.0		45.0	45.0	45.0	45.0	45.0	
At Week 12	88	78.0	16.48	35.0	66.7	82.5	90.0	100.0		N/A								
Change from BL at Week 12	86	-1.6	18.21	-61.7	-6.7	0.0	8.3	48.3	0.95	N/A								
At Week 24	N/A									1	85.0		85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	
Change from BL at Week 24	N/A									1	40.0		40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	1.00
At EOT	88	78.0	16.48	35.0	66.7	82.5	90.0	100.0		1	85.0		85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	
Change from BL at EOT	86	-1.6	18.21	-61.7	-6.7	0.0	8.3	48.3	0.95	1	40.0		40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	1.00
At FU-12	84	77.7	15.94	30.0	65.8	77.5	90.0	100.0		1	31.7		31.7	31.7	31.7	31.7	31.7	
Change from BL at FU-12	82	-0.5	13.46	-61.7	-6.7	1.7	8.3	23.3	0.61	1	-13.3		-13.3	-13.3	-13.3	-13.3	-13.3	1.00
Change from EOT at FU-12	83	-0.3	17.45	-56.7	-6.7	0.0	5.0	60.0	0.71	1	-53.3		-53.3	-53.3	-53.3	-53.3	-53.3	1.00
At FU-24	88	77.7	16.93	30.0	67.5	78.3	92.5	100.0		1	81.7		81.7	81.7	81.7	81.7	81.7	
Change from BL at FU-24	86	-1.5	13.37	-46.7	-7.1	-0.8	5.0	36.7	0.34	1	36.7		36.7	36.7	36.7	36.7	36.7	1.00
Change from EOT at FU-24	87	-0.1	17.07	-55.0	-10.0	-1.7	6.7	61.7	0.51	1	-3.3		-3.3	-3.3	-3.3	-3.3	-3.3	1.00

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 27 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Total Score (Continued)	6 to < 12 Years Old									3 to < 6 Years Old								
	LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)									LDV/SOF (45/200 mg or 33.75/150 mg) 12 Weeks (N=34)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	2	71.5	2.61	69.6	69.6	71.5	73.3	73.3		33	83.9	18.49	25.0	81.3	90.0	96.7	100.0	
At Week 12	N/A									33	85.7	14.79	50.0	76.7	90.0	97.9	100.0	
Change from BL at Week 12	N/A									32	1.8	12.64	-23.3	-5.0	0.8	6.7	41.7	0.56
At Week 24	2	69.2	12.96	60.0	60.0	69.2	78.3	78.3		N/A								
Change from BL at Week 24	2	-2.3	10.35	-9.6	-9.6	-2.3	5.0	5.0	1.00	N/A								
At EOT	2	69.2	12.96	60.0	60.0	69.2	78.3	78.3		34	85.8	14.60	50.0	76.7	90.8	97.9	100.0	
Change from BL at EOT	2	-2.3	10.35	-9.6	-9.6	-2.3	5.0	5.0	1.00	33	1.5	12.56	-23.3	-5.0	0.0	6.7	41.7	0.70
At FU-12	2	63.3	4.71	60.0	60.0	63.3	66.7	66.7		32	81.1	19.90	31.7	74.2	84.5	96.7	100.0	
Change from BL at FU-12	2	-8.2	2.10	-9.6	-9.6	-8.2	-6.7	-6.7	0.50	31	-2.1	14.10	-46.7	-6.7	0.0	5.0	21.7	0.64
Change from EOT at FU-12	2	-5.8	8.25	-11.7	-11.7	-5.8	0.0	0.0	1.00	32	-4.1	12.73	-45.0	-10.0	-3.3	2.1	18.3	0.073
At FU-24	2	57.5	17.68	45.0	45.0	57.5	70.0	70.0		34	83.0	15.88	31.7	78.3	84.0	95.0	100.0	
Change from BL at FU-24	2	-14.0	15.07	-24.6	-24.6	-14.0	-3.3	-3.3	0.50	33	-0.9	14.79	-46.7	-8.3	-1.7	3.3	38.3	0.37
Change from EOT at FU-24	2	-11.7	4.71	-15.0	-15.0	-11.7	-8.3	-8.3	0.50	34	-2.9	12.74	-35.0	-10.0	-3.3	2.1	31.7	0.070

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 01OCT2018:20:29

Page 28 of 28

Anhang 4-G2: Weitere Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

	12 to < 18 Years Old									3 to < 12 Years Old								
	LDV/SOF (90/400 mg) 12 Weeks (N=100)									LDV/SOF (45/200 mg or 33.75/150 mg) 12 Weeks (N=123)								
Physical Functioning	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	100	88.7	14.82	40.0	80.0	95.0	100.0	100.0		103	88.4	13.33	50.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
At Week 12	97	87.2	17.53	0.0	80.0	95.0	100.0	100.0		108	85.0	17.05	30.0	75.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	97	-1.5	15.88	-100.0	-5.0	0.0	5.0	40.0	0.52	101	-4.4	17.12	-55.0	-10.0	0.0	0.0	40.0	0.017
At Week 24	N/A									N/A								
Change from BL at Week 24	N/A									N/A								
At EOT	97	87.2	17.53	0.0	80.0	95.0	100.0	100.0		108	85.0	17.05	30.0	75.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	97	-1.5	15.88	-100.0	-5.0	0.0	5.0	40.0	0.52	101	-4.4	17.12	-55.0	-10.0	0.0	0.0	40.0	0.017
At FU-12	96	87.6	16.37	25.0	80.0	95.0	100.0	100.0		107	86.6	15.94	30.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	96	-1.6	13.21	-55.0	-5.0	0.0	5.0	40.0	0.17	98	-2.3	17.73	-55.0	-10.0	0.0	10.0	50.0	0.27
Change from EOT at FU-12	94	0.0	13.91	-40.0	-5.0	0.0	5.0	60.0	0.84	103	2.0	16.31	-50.0	-10.0	0.0	10.0	70.0	0.24
At FU-24	98	88.1	16.94	5.0	85.0	95.0	100.0	100.0		116	84.3	18.53	5.0	72.5	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	98	-1.0	17.10	-85.0	-5.0	0.0	5.0	40.0	0.81	102	-4.5	18.41	-80.0	-10.0	0.0	5.0	45.0	0.028
Change from EOT at FU-24	95	1.4	16.45	-55.0	-5.0	0.0	5.0	85.0	0.51	108	-1.1	18.61	-80.0	-12.5	0.0	10.0	70.0	0.47

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 1 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Physical Functioning (Continued)	3 to < 12 Years Old																	
	LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)									LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	1	60.0		60.0	60.0	60.0	60.0	60.0		2	90.0	14.14	80.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
At Week 12	N/A									N/A								
Change from BL at Week 12	N/A									N/A								
At Week 24	1	50.0		50.0	50.0	50.0	50.0	50.0		2	85.0	21.21	70.0	70.0	85.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 24	1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00	2	-5.0	35.36	-30.0	-30.0	-5.0	20.0	20.0	1.00
At EOT	1	50.0		50.0	50.0	50.0	50.0	50.0		2	85.0	21.21	70.0	70.0	85.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00	2	-5.0	35.36	-30.0	-30.0	-5.0	20.0	20.0	1.00
At FU-12	1	45.0		45.0	45.0	45.0	45.0	45.0		2	100.0	0.00	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	1	-15.0		-15.0	-15.0	-15.0	-15.0	-15.0	1.00	2	10.0	14.14	0.0	0.0	10.0	20.0	20.0	1.00
Change from EOT at FU-12	1	-5.0		-5.0	-5.0	-5.0	-5.0	-5.0	1.00	2	15.0	21.21	0.0	0.0	15.0	30.0	30.0	1.00
At FU-24	1	40.0		40.0	40.0	40.0	40.0	40.0		2	95.0	7.07	90.0	90.0	95.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	1	-20.0		-20.0	-20.0	-20.0	-20.0	-20.0	1.00	2	5.0	21.21	-10.0	-10.0	5.0	20.0	20.0	1.00
Change from EOT at FU-24	1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00	2	10.0	14.14	0.0	0.0	10.0	20.0	20.0	1.00

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 2 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

		6 to < 12 Years Old																	
		LDV/SOF (45/200 mg) 12 Weeks (N=89)									LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)								
Physical Functioning (Continued)		N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline		86	89.4	12.19	55.0	80.0	92.5	100.0	100.0		1	60.0		60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	
At Week 12		88	84.0	17.59	30.0	75.0	90.0	100.0	100.0		N/A								
Change from BL at Week 12		85	-5.6	17.02	-55.0	-10.0	-5.0	0.0	35.0	0.005	N/A								
At Week 24		N/A									1	50.0		50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	
Change from BL at Week 24		N/A									1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00
At EOT		88	84.0	17.59	30.0	75.0	90.0	100.0	100.0		1	50.0		50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	
Change from BL at EOT		85	-5.6	17.02	-55.0	-10.0	-5.0	0.0	35.0	0.005	1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00
At FU-12		85	86.0	16.18	30.0	80.0	90.0	100.0	100.0		1	45.0		45.0	45.0	45.0	45.0	45.0	
Change from BL at FU-12		82	-3.1	17.54	-55.0	-10.0	0.0	5.0	45.0	0.22	1	-15.0		-15.0	-15.0	-15.0	-15.0	-15.0	1.00
Change from EOT at FU-12		84	2.4	16.64	-50.0	-7.5	0.0	10.0	70.0	0.23	1	-5.0		-5.0	-5.0	-5.0	-5.0	-5.0	1.00
At FU-24		89	83.8	19.29	5.0	75.0	90.0	100.0	100.0		1	40.0		40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	
Change from BL at FU-24		86	-5.5	18.80	-80.0	-15.0	0.0	5.0	45.0	0.012	1	-20.0		-20.0	-20.0	-20.0	-20.0	-20.0	1.00
Change from EOT at FU-24		88	-0.2	19.00	-80.0	-15.0	0.0	10.0	70.0	0.93	1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 3 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Physical Functioning (Continued)	6 to < 12 Years Old									3 to < 6 Years Old								
	LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)									LDV/SOF (45/200 mg or 33.75/150 mg) 12 Weeks (N=34)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	2	90.0	14.14	80.0	80.0	90.0	100.0	100.0		17	83.5	17.66	50.0	70.0	90.0	100.0	100.0	
At Week 12	N/A									20	89.5	13.95	60.0	75.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	N/A									16	1.9	16.82	-30.0	0.0	0.0	10.0	40.0	0.65
At Week 24	2	85.0	21.21	70.0	70.0	85.0	100.0	100.0		N/A								
Change from BL at Week 24	2	-5.0	35.36	-30.0	-30.0	-5.0	20.0	20.0	1.00	N/A								
At EOT	2	85.0	21.21	70.0	70.0	85.0	100.0	100.0		20	89.5	13.95	60.0	75.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	2	-5.0	35.36	-30.0	-30.0	-5.0	20.0	20.0	1.00	16	1.9	16.82	-30.0	0.0	0.0	10.0	40.0	0.65
At FU-12	2	100.0	0.00	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		22	89.1	15.09	40.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	2	10.0	14.14	0.0	0.0	10.0	20.0	20.0	1.00	16	1.9	18.70	-30.0	-10.0	0.0	10.0	50.0	0.95
Change from EOT at FU-12	2	15.0	21.21	0.0	0.0	15.0	30.0	30.0	1.00	19	0.5	15.08	-30.0	-10.0	0.0	10.0	30.0	0.95
At FU-24	2	95.0	7.07	90.0	90.0	95.0	100.0	100.0		27	85.9	16.00	40.0	70.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	2	5.0	21.21	-10.0	-10.0	5.0	20.0	20.0	1.00	16	0.6	15.69	-30.0	-10.0	0.0	10.0	30.0	0.95
Change from EOT at FU-24	2	10.0	14.14	0.0	0.0	10.0	20.0	20.0	1.00	20	-5.0	16.70	-50.0	-10.0	0.0	0.0	40.0	0.11

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 4 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

	12 to < 18 Years Old									3 to < 12 Years Old								
	LDV/SOF (90/400 mg) 12 Weeks (N=100)									LDV/SOF (45/200 mg or 33.75/150 mg) 12 Weeks (N=123)								
Emotional Functioning	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	100	78.3	19.75	25.0	62.5	81.3	100.0	100.0		103	67.5	24.92	0.0	50.0	68.8	87.5	100.0	
At Week 12	97	79.8	19.25	25.0	68.8	87.5	100.0	100.0		108	74.8	22.28	12.5	62.5	78.1	93.8	100.0	
Change from BL at Week 12	97	1.2	15.50	-50.0	-6.3	0.0	12.5	37.5	0.36	101	6.7	25.75	-81.3	0.0	0.0	25.0	87.5	0.006
At Week 24	N/A									N/A								
Change from BL at Week 24	N/A									N/A								
At EOT	97	79.8	19.25	25.0	68.8	87.5	100.0	100.0		108	74.8	22.28	12.5	62.5	78.1	93.8	100.0	
Change from BL at EOT	97	1.2	15.50	-50.0	-6.3	0.0	12.5	37.5	0.36	101	6.7	25.75	-81.3	0.0	0.0	25.0	87.5	0.006
At FU-12	96	82.5	18.88	6.3	75.0	87.5	100.0	100.0		108	75.5	21.97	12.5	56.3	75.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	96	4.3	13.52	-37.5	0.0	3.1	12.5	43.8	<0.001	99	7.6	25.25	-87.5	-6.3	0.0	25.0	75.0	<0.001
Change from EOT at FU-12	94	3.1	15.44	-37.5	-6.3	0.0	6.3	50.0	0.14	104	1.0	21.25	-50.0	-12.5	0.0	12.5	81.3	0.79
At FU-24	98	81.4	19.22	31.3	75.0	87.5	100.0	100.0		116	76.8	21.38	25.0	62.5	81.3	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	98	3.5	15.57	-50.0	-6.3	0.0	12.5	43.8	0.019	102	9.5	25.21	-50.0	-6.3	6.3	25.0	62.5	<0.001
Change from EOT at FU-24	95	2.5	17.55	-31.3	-6.3	0.0	12.5	56.3	0.29	108	1.9	23.44	-50.0	-12.5	0.0	12.5	81.3	0.64

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 5 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Emotional Functioning (Continued)	3 to < 12 Years Old																	
	LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)									LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	1	37.5		37.5	37.5	37.5	37.5	37.5		2	93.8	8.84	87.5	87.5	93.8	100.0	100.0	
At Week 12	N/A									N/A								
Change from BL at Week 12	N/A									N/A								
At Week 24	1	18.8		18.8	18.8	18.8	18.8	18.8		2	93.8	8.84	87.5	87.5	93.8	100.0	100.0	
Change from BL at Week 24	1	-18.8		-18.8	-18.8	-18.8	-18.8	-18.8	1.00	2	0.0	0.00	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
At EOT	1	18.8		18.8	18.8	18.8	18.8	18.8		2	93.8	8.84	87.5	87.5	93.8	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	1	-18.8		-18.8	-18.8	-18.8	-18.8	-18.8	1.00	2	0.0	0.00	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
At FU-12	1	12.5		12.5	12.5	12.5	12.5	12.5		2	100.0	0.00	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	1	-25.0		-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	1.00	2	6.3	8.84	0.0	0.0	6.3	12.5	12.5	1.00
Change from EOT at FU-12	1	-6.3		-6.3	-6.3	-6.3	-6.3	-6.3	1.00	2	6.3	8.84	0.0	0.0	6.3	12.5	12.5	1.00
At FU-24	1	18.8		18.8	18.8	18.8	18.8	18.8		2	87.5	17.68	75.0	75.0	87.5	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	1	-18.8		-18.8	-18.8	-18.8	-18.8	-18.8	1.00	2	-6.3	8.84	-12.5	-12.5	-6.3	0.0	0.0	1.00
Change from EOT at FU-24	1	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		2	-6.3	8.84	-12.5	-12.5	-6.3	0.0	0.0	1.00

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 6 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

		6 to < 12 Years Old																	
		LDV/SOF (45/200 mg) 12 Weeks (N=89)									LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)								
Emotional Functioning (Continued)		N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline		86	66.6	25.21	0.0	50.0	65.6	87.5	100.0		1	37.5		37.5	37.5	37.5	37.5	37.5	
At Week 12		88	75.7	22.13	12.5	62.5	81.3	93.8	100.0		N/A								
Change from BL at Week 12		85	8.9	26.05	-81.3	0.0	6.3	25.0	87.5	<0.001	N/A								
At Week 24		N/A									1	18.8		18.8	18.8	18.8	18.8	18.8	
Change from BL at Week 24		N/A									1	-18.8		-18.8	-18.8	-18.8	-18.8	-18.8	1.00
At EOT		88	75.7	22.13	12.5	62.5	81.3	93.8	100.0		1	18.8		18.8	18.8	18.8	18.8	18.8	
Change from BL at EOT		85	8.9	26.05	-81.3	0.0	6.3	25.0	87.5	<0.001	1	-18.8		-18.8	-18.8	-18.8	-18.8	-18.8	1.00
At FU-12		86	75.7	21.20	25.0	56.3	75.0	93.8	100.0		1	12.5		12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	
Change from BL at FU-12		83	9.3	24.08	-50.0	-6.3	6.3	25.0	75.0	<0.001	1	-25.0		-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	1.00
Change from EOT at FU-12		85	0.8	21.26	-50.0	-12.5	0.0	12.5	81.3	0.95	1	-6.3		-6.3	-6.3	-6.3	-6.3	-6.3	1.00
At FU-24		89	76.2	21.23	25.0	62.5	81.3	93.8	100.0		1	18.8		18.8	18.8	18.8	18.8	18.8	
Change from BL at FU-24		86	9.8	24.43	-50.0	0.0	6.3	25.0	62.5	<0.001	1	-18.8		-18.8	-18.8	-18.8	-18.8	-18.8	1.00
Change from EOT at FU-24		88	0.8	22.80	-50.0	-12.5	0.0	12.5	81.3	0.92	1	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 7 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Emotional Functioning (Continued)	6 to < 12 Years Old									3 to < 6 Years Old								
	LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)									LDV/SOF (45/200 mg or 33.75/150 mg) 12 Weeks (N=34)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	2	93.8	8.84	87.5	87.5	93.8	100.0	100.0		17	72.1	23.61	37.5	50.0	75.0	100.0	100.0	
At Week 12	N/A									20	70.6	23.04	25.0	56.3	68.8	87.5	100.0	
Change from BL at Week 12	N/A									16	-4.7	21.35	-50.0	-18.8	0.0	6.3	37.5	0.40
At Week 24	2	93.8	8.84	87.5	87.5	93.8	100.0	100.0		N/A								
Change from BL at Week 24	2	0.0	0.00	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		N/A								
At EOT	2	93.8	8.84	87.5	87.5	93.8	100.0	100.0		20	70.6	23.04	25.0	56.3	68.8	87.5	100.0	
Change from BL at EOT	2	0.0	0.00	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		16	-4.7	21.35	-50.0	-18.8	0.0	6.3	37.5	0.40
At FU-12	2	100.0	0.00	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		22	75.0	25.30	12.5	50.0	75.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	2	6.3	8.84	0.0	0.0	6.3	12.5	12.5	1.00	16	-0.8	30.09	-87.5	-6.3	0.0	12.5	50.0	0.74
Change from EOT at FU-12	2	6.3	8.84	0.0	0.0	6.3	12.5	12.5	1.00	19	2.0	21.76	-37.5	-12.5	0.0	12.5	50.0	0.78
At FU-24	2	87.5	17.68	75.0	75.0	87.5	100.0	100.0		27	78.7	22.15	37.5	62.5	87.5	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	2	-6.3	8.84	-12.5	-12.5	-6.3	0.0	0.0	1.00	16	7.8	29.89	-37.5	-12.5	0.0	31.3	62.5	0.47
Change from EOT at FU-24	2	-6.3	8.84	-12.5	-12.5	-6.3	0.0	0.0	1.00	20	6.9	26.12	-50.0	-12.5	6.3	25.0	50.0	0.27

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 8 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

	12 to < 18 Years Old									3 to < 12 Years Old								
	LDV/SOF (90/400 mg) 12 Weeks (N=100)									LDV/SOF (45/200 mg or 33.75/150 mg) 12 Weeks (N=123)								
Social Functioning	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	100	86.3	18.75	25.0	75.0	100.0	100.0	100.0		103	77.4	22.46	16.7	66.7	83.3	100.0	100.0	
At Week 12	97	86.3	16.49	41.7	75.0	91.7	100.0	100.0		108	77.6	24.43	0.0	66.7	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	97	-0.2	13.12	-33.3	-8.3	0.0	0.0	33.3	0.95	101	-1.2	22.28	-100.0	-16.7	0.0	8.3	41.7	0.77
At Week 24	N/A									N/A								
Change from BL at Week 24	N/A									N/A								
At EOT	97	86.3	16.49	41.7	75.0	91.7	100.0	100.0		108	77.6	24.43	0.0	66.7	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	97	-0.2	13.12	-33.3	-8.3	0.0	0.0	33.3	0.95	101	-1.2	22.28	-100.0	-16.7	0.0	8.3	41.7	0.77
At FU-12	96	87.9	16.26	41.7	75.0	100.0	100.0	100.0		108	77.6	24.80	0.0	66.7	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	96	1.6	13.82	-33.3	0.0	0.0	8.3	50.0	0.36	99	-0.1	19.90	-50.0	-16.7	0.0	8.3	50.0	0.66
Change from EOT at FU-12	94	1.9	11.86	-33.3	0.0	0.0	8.3	33.3	0.14	104	0.6	22.49	-66.7	-16.7	0.0	16.7	91.7	0.77
At FU-24	98	88.8	15.23	41.7	75.0	100.0	100.0	100.0		116	82.1	23.03	16.7	75.0	91.7	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	98	2.4	16.36	-25.0	0.0	0.0	8.3	75.0	0.26	102	3.6	24.72	-58.3	-8.3	0.0	16.7	75.0	0.14
Change from EOT at FU-24	95	2.4	13.79	-41.7	0.0	0.0	8.3	50.0	0.12	108	4.2	24.53	-66.7	-8.3	0.0	16.7	66.7	0.063

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 9 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Social Functioning (Continued)	3 to < 12 Years Old																	
	LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)									LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	1	33.3		33.3	33.3	33.3	33.3	33.3		2	91.7	11.79	83.3	83.3	91.7	100.0	100.0	
At Week 12	N/A									N/A								
Change from BL at Week 12	N/A									N/A								
At Week 24	1	25.0		25.0	25.0	25.0	25.0	25.0		2	83.3	23.57	66.7	66.7	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at Week 24	1	-8.3		-8.3	-8.3	-8.3	-8.3	-8.3	1.00	2	-8.3	11.79	-16.7	-16.7	-8.3	0.0	0.0	1.00
At EOT	1	25.0		25.0	25.0	25.0	25.0	25.0		2	83.3	23.57	66.7	66.7	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	1	-8.3		-8.3	-8.3	-8.3	-8.3	-8.3	1.00	2	-8.3	11.79	-16.7	-16.7	-8.3	0.0	0.0	1.00
At FU-12	1	8.3		8.3	8.3	8.3	8.3	8.3		2	83.3	23.57	66.7	66.7	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	1	-25.0		-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	1.00	2	-8.3	11.79	-16.7	-16.7	-8.3	0.0	0.0	1.00
Change from EOT at FU-12	1	-16.7		-16.7	-16.7	-16.7	-16.7	-16.7	1.00	2	0.0	0.00	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
At FU-24	1	41.7		41.7	41.7	41.7	41.7	41.7		2	91.7	11.79	83.3	83.3	91.7	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	1	8.3		8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	1.00	2	0.0	0.00	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
Change from EOT at FU-24	1	16.7		16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	1.00	2	8.3	11.79	0.0	0.0	8.3	16.7	16.7	1.00

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 10 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

		6 to < 12 Years Old																	
		LDV/SOF (45/200 mg) 12 Weeks (N=89)									LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)								
Social Functioning (Continued)		N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline		86	78.4	21.82	16.7	66.7	83.3	100.0	100.0		1	33.3		33.3	33.3	33.3	33.3	33.3	
At Week 12		88	77.7	25.35	0.0	66.7	83.3	100.0	100.0		N/A								
Change from BL at Week 12		85	-1.9	22.58	-100.0	-8.3	0.0	8.3	41.7	0.63	N/A								
At Week 24		N/A									1	25.0		25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	
Change from BL at Week 24		N/A									1	-8.3		-8.3	-8.3	-8.3	-8.3	-8.3	1.00
At EOT		88	77.7	25.35	0.0	66.7	83.3	100.0	100.0		1	25.0		25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	
Change from BL at EOT		85	-1.9	22.58	-100.0	-8.3	0.0	8.3	41.7	0.63	1	-8.3		-8.3	-8.3	-8.3	-8.3	-8.3	1.00
At FU-12		86	77.3	25.33	0.0	66.7	83.3	100.0	100.0		1	8.3		8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	
Change from BL at FU-12		83	-0.3	17.53	-50.0	-16.7	0.0	8.3	41.7	0.60	1	-25.0		-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	1.00
Change from EOT at FU-12		85	0.7	22.54	-66.7	-16.7	0.0	8.3	91.7	0.81	1	-16.7		-16.7	-16.7	-16.7	-16.7	-16.7	1.00
At FU-24		89	81.0	24.52	16.7	75.0	91.7	100.0	100.0		1	41.7		41.7	41.7	41.7	41.7	41.7	
Change from BL at FU-24		86	2.3	25.26	-58.3	-8.3	0.0	16.7	75.0	0.36	1	8.3		8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	1.00
Change from EOT at FU-24		88	3.2	25.72	-66.7	-8.3	0.0	16.7	66.7	0.23	1	16.7		16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	1.00

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 11 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Social Functioning (Continued)	6 to < 12 Years Old									3 to < 6 Years Old								
	LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)									LDV/SOF (45/200 mg or 33.75/150 mg) 12 Weeks (N=34)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	2	91.7	11.79	83.3	83.3	91.7	100.0	100.0		17	72.5	25.65	16.7	50.0	83.3	100.0	100.0	
At Week 12	N/A									20	77.5	20.43	33.3	66.7	75.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	N/A									16	2.1	20.97	-33.3	-16.7	0.0	16.7	33.3	0.53
At Week 24	2	83.3	23.57	66.7	66.7	83.3	100.0	100.0		N/A								
Change from BL at Week 24	2	-8.3	11.79	-16.7	-16.7	-8.3	0.0	0.0	1.00	N/A								
At EOT	2	83.3	23.57	66.7	66.7	83.3	100.0	100.0		20	77.5	20.43	33.3	66.7	75.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	2	-8.3	11.79	-16.7	-16.7	-8.3	0.0	0.0	1.00	16	2.1	20.97	-33.3	-16.7	0.0	16.7	33.3	0.53
At FU-12	2	83.3	23.57	66.7	66.7	83.3	100.0	100.0		22	78.8	23.11	33.3	66.7	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	2	-8.3	11.79	-16.7	-16.7	-8.3	0.0	0.0	1.00	16	1.0	30.10	-50.0	-16.7	0.0	25.0	50.0	0.88
Change from EOT at FU-12	2	0.0	0.00	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		19	0.0	22.91	-33.3	-16.7	0.0	16.7	33.3	0.76
At FU-24	2	91.7	11.79	83.3	83.3	91.7	100.0	100.0		27	85.8	17.11	50.0	66.7	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	2	0.0	0.00	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		16	10.4	20.97	-16.7	-8.3	16.7	25.0	50.0	0.059
Change from EOT at FU-24	2	8.3	11.79	0.0	0.0	8.3	16.7	16.7	1.00	20	8.3	18.34	-33.3	0.0	0.0	25.0	33.3	0.068

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 12 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

School Functioning	12 to < 18 Years Old									3 to < 12 Years Old								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	98	65.8	25.71	0.0	50.0	66.7	83.3	100.0		101	65.9	26.49	0.0	50.0	66.7	83.3	100.0	
At Week 12	97	69.4	23.13	16.7	50.0	66.7	91.7	100.0		108	68.3	27.07	0.0	50.0	66.7	91.7	100.0	
Change from BL at Week 12	95	2.7	17.88	-41.7	-8.3	0.0	8.3	41.7	0.12	99	0.5	24.59	-83.3	-16.7	0.0	16.7	66.7	0.81
At Week 24	N/A									N/A								
Change from BL at Week 24	N/A									N/A								
At EOT	97	69.4	23.13	16.7	50.0	66.7	91.7	100.0		108	68.3	27.07	0.0	50.0	66.7	91.7	100.0	
Change from BL at EOT	95	2.7	17.88	-41.7	-8.3	0.0	8.3	41.7	0.12	99	0.5	24.59	-83.3	-16.7	0.0	16.7	66.7	0.81
At FU-12	95	69.7	24.76	0.0	50.0	75.0	91.7	100.0		106	67.7	26.62	0.0	50.0	66.7	83.3	100.0	
Change from BL at FU-12	93	3.7	20.36	-58.3	-8.3	0.0	16.7	58.3	0.053	96	1.1	25.75	-66.7	-12.5	0.0	16.7	66.7	0.55
Change from EOT at FU-12	93	0.4	19.05	-83.3	-8.3	0.0	8.3	50.0	0.41	103	0.5	23.19	-66.7	-16.7	0.0	16.7	100.0	0.64
At FU-24	98	70.3	22.74	0.0	50.0	75.0	91.7	100.0		115	69.5	27.97	0.0	50.0	75.0	91.7	100.0	
Change from BL at FU-24	96	4.3	20.34	-41.7	-8.3	0.0	16.7	66.7	0.087	100	2.3	26.24	-66.7	-8.3	0.0	16.7	83.3	0.44
Change from EOT at FU-24	95	1.5	19.06	-58.3	-8.3	0.0	8.3	50.0	0.27	108	0.1	23.38	-66.7	-8.3	0.0	16.7	83.3	0.95

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 13 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

School Functioning (Continued)	3 to < 12 Years Old																	
	LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)									LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	1	91.7		91.7	91.7	91.7	91.7	91.7		2	75.0	35.36	50.0	50.0	75.0	100.0	100.0	
At Week 12	N/A									N/A								
Change from BL at Week 12	N/A									N/A								
At Week 24	1	91.7		91.7	91.7	91.7	91.7	91.7		2	87.5	17.68	75.0	75.0	87.5	100.0	100.0	
Change from BL at Week 24	1	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		2	12.5	17.68	0.0	0.0	12.5	25.0	25.0	1.00
At EOT	1	91.7		91.7	91.7	91.7	91.7	91.7		2	87.5	17.68	75.0	75.0	87.5	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	1	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		2	12.5	17.68	0.0	0.0	12.5	25.0	25.0	1.00
At FU-12	1	66.7		66.7	66.7	66.7	66.7	66.7		2	95.8	5.89	91.7	91.7	95.8	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	1	-25.0		-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	1.00	2	20.8	29.46	0.0	0.0	20.8	41.7	41.7	1.00
Change from EOT at FU-12	1	-25.0		-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	1.00	2	8.3	11.79	0.0	0.0	8.3	16.7	16.7	1.00
At FU-24	1	66.7		66.7	66.7	66.7	66.7	66.7		2	70.8	17.68	58.3	58.3	70.8	83.3	83.3	
Change from BL at FU-24	1	-25.0		-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	1.00	2	-4.2	17.68	-16.7	-16.7	-4.2	8.3	8.3	1.00
Change from EOT at FU-24	1	-25.0		-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	1.00	2	-16.7	0.00	-16.7	-16.7	-16.7	-16.7	-16.7	0.50

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 14 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

		6 to < 12 Years Old																	
		LDV/SOF (45/200 mg) 12 Weeks (N=89)									LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)								
School Functioning (Continued)		N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline		84	66.6	27.06	0.0	50.0	66.7	91.7	100.0		1	91.7		91.7	91.7	91.7	91.7	91.7	
At Week 12		88	66.8	27.41	0.0	50.0	66.7	91.7	100.0		N/A								
Change from BL at Week 12		83	-0.4	24.17	-83.3	-16.7	0.0	16.7	66.7	0.97	N/A								
At Week 24		N/A									1	91.7		91.7	91.7	91.7	91.7	91.7	
Change from BL at Week 24		N/A									1	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
At EOT		88	66.8	27.41	0.0	50.0	66.7	91.7	100.0		1	91.7		91.7	91.7	91.7	91.7	91.7	
Change from BL at EOT		83	-0.4	24.17	-83.3	-16.7	0.0	16.7	66.7	0.97	1	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
At FU-12		85	68.1	25.88	0.0	50.0	66.7	83.3	100.0		1	66.7		66.7	66.7	66.7	66.7	66.7	
Change from BL at FU-12		80	2.0	24.10	-66.7	-8.3	0.0	16.7	66.7	0.46	1	-25.0		-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	1.00
Change from EOT at FU-12		84	2.8	23.15	-50.0	-8.3	0.0	16.7	100.0	0.65	1	-25.0		-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	1.00
At FU-24		89	67.3	28.77	0.0	50.0	75.0	91.7	100.0		1	66.7		66.7	66.7	66.7	66.7	66.7	
Change from BL at FU-24		84	0.5	26.27	-66.7	-12.5	0.0	16.7	83.3	0.96	1	-25.0		-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	1.00
Change from EOT at FU-24		88	0.7	21.99	-50.0	-8.3	0.0	16.7	83.3	0.94	1	-25.0		-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	1.00

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 15 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

School Functioning (Continued)	6 to < 12 Years Old									3 to < 6 Years Old								
	LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)									LDV/SOF (45/200 mg or 33.75/150 mg) 12 Weeks (N=34)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	2	75.0	35.36	50.0	50.0	75.0	100.0	100.0		17	62.7	23.96	16.7	50.0	66.7	83.3	100.0	
At Week 12	N/A									20	75.0	25.07	33.3	58.3	75.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	N/A									16	5.2	27.02	-33.3	-16.7	8.3	16.7	50.0	0.67
At Week 24	2	87.5	17.68	75.0	75.0	87.5	100.0	100.0		N/A								
Change from BL at Week 24	2	12.5	17.68	0.0	0.0	12.5	25.0	25.0	1.00	N/A								
At EOT	2	87.5	17.68	75.0	75.0	87.5	100.0	100.0		20	75.0	25.07	33.3	58.3	75.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	2	12.5	17.68	0.0	0.0	12.5	25.0	25.0	1.00	16	5.2	27.02	-33.3	-16.7	8.3	16.7	50.0	0.67
At FU-12	2	95.8	5.89	91.7	91.7	95.8	100.0	100.0		21	65.9	30.04	0.0	50.0	66.7	83.3	100.0	
Change from BL at FU-12	2	20.8	29.46	0.0	0.0	20.8	41.7	41.7	1.00	16	-3.1	33.45	-66.7	-16.7	0.0	25.0	50.0	0.85
Change from EOT at FU-12	2	8.3	11.79	0.0	0.0	8.3	16.7	16.7	1.00	19	-9.6	21.02	-66.7	-16.7	-16.7	0.0	16.7	0.067
At FU-24	2	70.8	17.68	58.3	58.3	70.8	83.3	83.3		26	76.9	24.07	33.3	50.0	75.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	2	-4.2	17.68	-16.7	-16.7	-4.2	8.3	8.3	1.00	16	11.5	24.88	-33.3	0.0	16.7	33.3	50.0	0.12
Change from EOT at FU-24	2	-16.7	0.00	-16.7	-16.7	-16.7	-16.7	-16.7	0.50	20	-2.5	29.26	-66.7	-16.7	0.0	8.3	50.0	0.81

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 16 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Physical Health Summary	12 to < 18 Years Old									3 to < 12 Years Old								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	100	88.7	14.82	40.0	80.0	95.0	100.0	100.0		103	88.4	13.33	50.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
At Week 12	97	87.2	17.53	0.0	80.0	95.0	100.0	100.0		108	85.0	17.05	30.0	75.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	97	-1.5	15.88	-100.0	-5.0	0.0	5.0	40.0	0.52	101	-4.4	17.12	-55.0	-10.0	0.0	0.0	40.0	0.017
At Week 24	N/A									N/A								
Change from BL at Week 24	N/A									N/A								
At EOT	97	87.2	17.53	0.0	80.0	95.0	100.0	100.0		108	85.0	17.05	30.0	75.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	97	-1.5	15.88	-100.0	-5.0	0.0	5.0	40.0	0.52	101	-4.4	17.12	-55.0	-10.0	0.0	0.0	40.0	0.017
At FU-12	96	87.6	16.37	25.0	80.0	95.0	100.0	100.0		107	86.6	15.94	30.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	96	-1.6	13.21	-55.0	-5.0	0.0	5.0	40.0	0.17	98	-2.3	17.73	-55.0	-10.0	0.0	10.0	50.0	0.27
Change from EOT at FU-12	94	0.0	13.91	-40.0	-5.0	0.0	5.0	60.0	0.84	103	2.0	16.31	-50.0	-10.0	0.0	10.0	70.0	0.24
At FU-24	98	88.1	16.94	5.0	85.0	95.0	100.0	100.0		116	84.3	18.53	5.0	72.5	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	98	-1.0	17.10	-85.0	-5.0	0.0	5.0	40.0	0.81	102	-4.5	18.41	-80.0	-10.0	0.0	5.0	45.0	0.028
Change from EOT at FU-24	95	1.4	16.45	-55.0	-5.0	0.0	5.0	85.0	0.51	108	-1.1	18.61	-80.0	-12.5	0.0	10.0	70.0	0.47

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 17 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Physical Health Summary (Continued)	3 to < 12 Years Old																	
	LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)									LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	1	60.0		60.0	60.0	60.0	60.0	60.0		2	90.0	14.14	80.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
At Week 12	N/A									N/A								
Change from BL at Week 12	N/A									N/A								
At Week 24	1	50.0		50.0	50.0	50.0	50.0	50.0		2	85.0	21.21	70.0	70.0	85.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 24	1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00	2	-5.0	35.36	-30.0	-30.0	-5.0	20.0	20.0	1.00
At EOT	1	50.0		50.0	50.0	50.0	50.0	50.0		2	85.0	21.21	70.0	70.0	85.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00	2	-5.0	35.36	-30.0	-30.0	-5.0	20.0	20.0	1.00
At FU-12	1	45.0		45.0	45.0	45.0	45.0	45.0		2	100.0	0.00	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	1	-15.0		-15.0	-15.0	-15.0	-15.0	-15.0	1.00	2	10.0	14.14	0.0	0.0	10.0	20.0	20.0	1.00
Change from EOT at FU-12	1	-5.0		-5.0	-5.0	-5.0	-5.0	-5.0	1.00	2	15.0	21.21	0.0	0.0	15.0	30.0	30.0	1.00
At FU-24	1	40.0		40.0	40.0	40.0	40.0	40.0		2	95.0	7.07	90.0	90.0	95.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	1	-20.0		-20.0	-20.0	-20.0	-20.0	-20.0	1.00	2	5.0	21.21	-10.0	-10.0	5.0	20.0	20.0	1.00
Change from EOT at FU-24	1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00	2	10.0	14.14	0.0	0.0	10.0	20.0	20.0	1.00

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 18 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Physical Health Summary (Continued)	6 to < 12 Years Old																	
	LDV/SOF (45/200 mg) 12 Weeks (N=89)									LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	86	89.4	12.19	55.0	80.0	92.5	100.0	100.0	1	60.0		60.0	60.0	60.0	60.0	60.0		
At Week 12	88	84.0	17.59	30.0	75.0	90.0	100.0	100.0	N/A									
Change from BL at Week 12	85	-5.6	17.02	-55.0	-10.0	-5.0	0.0	35.0	0.005	N/A								
At Week 24	N/A								1	50.0		50.0	50.0	50.0	50.0	50.0		
Change from BL at Week 24	N/A								1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00	
At EOT	88	84.0	17.59	30.0	75.0	90.0	100.0	100.0	1	50.0		50.0	50.0	50.0	50.0	50.0		
Change from BL at EOT	85	-5.6	17.02	-55.0	-10.0	-5.0	0.0	35.0	0.005	1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00	
At FU-12	85	86.0	16.18	30.0	80.0	90.0	100.0	100.0	1	45.0		45.0	45.0	45.0	45.0	45.0		
Change from BL at FU-12	82	-3.1	17.54	-55.0	-10.0	0.0	5.0	45.0	0.22	1	-15.0		-15.0	-15.0	-15.0	-15.0	1.00	
Change from EOT at FU-12	84	2.4	16.64	-50.0	-7.5	0.0	10.0	70.0	0.23	1	-5.0		-5.0	-5.0	-5.0	-5.0	1.00	
At FU-24	89	83.8	19.29	5.0	75.0	90.0	100.0	100.0	1	40.0		40.0	40.0	40.0	40.0	40.0		
Change from BL at FU-24	86	-5.5	18.80	-80.0	-15.0	0.0	5.0	45.0	0.012	1	-20.0		-20.0	-20.0	-20.0	-20.0	1.00	
Change from EOT at FU-24	88	-0.2	19.00	-80.0	-15.0	0.0	10.0	70.0	0.93	1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00	

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 19 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Physical Health Summary (Continued)	6 to < 12 Years Old									3 to < 6 Years Old								
	LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)									LDV/SOF (45/200 mg or 33.75/150 mg) 12 Weeks (N=34)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	2	90.0	14.14	80.0	80.0	90.0	100.0	100.0		17	83.5	17.66	50.0	70.0	90.0	100.0	100.0	
At Week 12	N/A									20	89.5	13.95	60.0	75.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	N/A									16	1.9	16.82	-30.0	0.0	0.0	10.0	40.0	0.65
At Week 24	2	85.0	21.21	70.0	70.0	85.0	100.0	100.0		N/A								
Change from BL at Week 24	2	-5.0	35.36	-30.0	-30.0	-5.0	20.0	20.0	1.00	N/A								
At EOT	2	85.0	21.21	70.0	70.0	85.0	100.0	100.0		20	89.5	13.95	60.0	75.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	2	-5.0	35.36	-30.0	-30.0	-5.0	20.0	20.0	1.00	16	1.9	16.82	-30.0	0.0	0.0	10.0	40.0	0.65
At FU-12	2	100.0	0.00	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		22	89.1	15.09	40.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	2	10.0	14.14	0.0	0.0	10.0	20.0	20.0	1.00	16	1.9	18.70	-30.0	-10.0	0.0	10.0	50.0	0.95
Change from EOT at FU-12	2	15.0	21.21	0.0	0.0	15.0	30.0	30.0	1.00	19	0.5	15.08	-30.0	-10.0	0.0	10.0	30.0	0.95
At FU-24	2	95.0	7.07	90.0	90.0	95.0	100.0	100.0		27	85.9	16.00	40.0	70.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	2	5.0	21.21	-10.0	-10.0	5.0	20.0	20.0	1.00	16	0.6	15.69	-30.0	-10.0	0.0	10.0	30.0	0.95
Change from EOT at FU-24	2	10.0	14.14	0.0	0.0	10.0	20.0	20.0	1.00	20	-5.0	16.70	-50.0	-10.0	0.0	0.0	40.0	0.11

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 20 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

	12 to < 18 Years Old									3 to < 12 Years Old								
	LDV/SOF (90/400 mg) 12 Weeks (N=100)									LDV/SOF (45/200 mg or 33.75/150 mg) 12 Weeks (N=123)								
Psychosocial Health Summary	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	100	77.1	16.72	27.5	65.0	78.8	90.0	100.0		103	70.1	19.38	22.5	60.0	70.0	85.0	100.0	
At Week 12	97	78.6	15.70	35.0	67.5	80.0	92.5	100.0		108	73.7	20.07	5.0	61.3	77.5	90.0	100.0	
Change from BL at Week 12	97	1.2	11.57	-27.5	-7.5	0.0	7.5	35.0	0.36	101	2.5	18.54	-87.5	-5.0	5.0	15.0	50.0	0.028
At Week 24	N/A									N/A								
Change from BL at Week 24	N/A									N/A								
At EOT	97	78.6	15.70	35.0	67.5	80.0	92.5	100.0		108	73.7	20.07	5.0	61.3	77.5	90.0	100.0	
Change from BL at EOT	97	1.2	11.57	-27.5	-7.5	0.0	7.5	35.0	0.36	101	2.5	18.54	-87.5	-5.0	5.0	15.0	50.0	0.028
At FU-12	96	80.3	16.03	32.5	67.5	80.0	92.5	100.0		108	74.0	19.89	15.0	60.0	77.5	88.8	100.0	
Change from BL at FU-12	96	3.3	11.95	-22.5	-2.5	2.5	10.0	45.0	0.008	99	3.4	16.93	-55.0	-7.5	5.0	15.0	52.5	0.018
Change from EOT at FU-12	94	1.9	11.21	-30.0	-5.0	0.0	7.5	32.5	0.11	104	0.7	16.30	-32.5	-8.8	0.0	6.3	90.0	0.91
At FU-24	98	80.3	15.26	35.0	67.5	85.0	92.5	100.0		116	76.3	19.07	15.0	65.0	77.5	92.5	100.0	
Change from BL at FU-24	98	3.4	12.39	-22.5	-5.0	2.5	7.5	42.5	0.014	102	5.6	18.27	-47.5	-5.0	5.0	17.5	67.5	0.001
Change from EOT at FU-24	95	2.2	11.93	-20.0	-5.0	0.0	7.5	40.0	0.14	108	2.1	16.89	-45.0	-7.5	0.0	12.5	60.0	0.29

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 21 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Psychosocial Health Summary (Continued)	3 to < 12 Years Old																	
	LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)									LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	1	52.5		52.5	52.5	52.5	52.5	52.5		2	87.5	17.68	75.0	75.0	87.5	100.0	100.0	
At Week 12	N/A									N/A								
Change from BL at Week 12	N/A									N/A								
At Week 24	1	42.5		42.5	42.5	42.5	42.5	42.5		2	88.8	15.91	77.5	77.5	88.8	100.0	100.0	
Change from BL at Week 24	1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00	2	1.3	1.77	0.0	0.0	1.3	2.5	2.5	1.00
At EOT	1	42.5		42.5	42.5	42.5	42.5	42.5		2	88.8	15.91	77.5	77.5	88.8	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00	2	1.3	1.77	0.0	0.0	1.3	2.5	2.5	1.00
At FU-12	1	27.5		27.5	27.5	27.5	27.5	27.5		2	93.8	8.84	87.5	87.5	93.8	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	1	-25.0		-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	1.00	2	6.3	8.84	0.0	0.0	6.3	12.5	12.5	1.00
Change from EOT at FU-12	1	-15.0		-15.0	-15.0	-15.0	-15.0	-15.0	1.00	2	5.0	7.07	0.0	0.0	5.0	10.0	10.0	1.00
At FU-24	1	40.0		40.0	40.0	40.0	40.0	40.0		2	83.8	15.91	72.5	72.5	83.8	95.0	95.0	
Change from BL at FU-24	1	-12.5		-12.5	-12.5	-12.5	-12.5	-12.5	1.00	2	-3.8	1.77	-5.0	-5.0	-3.8	-2.5	-2.5	0.50
Change from EOT at FU-24	1	-2.5		-2.5	-2.5	-2.5	-2.5	-2.5	1.00	2	-5.0	0.00	-5.0	-5.0	-5.0	-5.0	-5.0	0.50

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 22 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Psychosocial Health Summary (Continued)	6 to < 12 Years Old																	
	LDV/SOF (45/200 mg) 12 Weeks (N=89)									LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	86	70.2	19.21	22.5	60.0	70.0	85.0	100.0		1	52.5		52.5	52.5	52.5	52.5		
At Week 12	88	73.6	20.45	5.0	63.8	77.5	88.8	100.0		N/A								
Change from BL at Week 12	85	2.9	18.95	-87.5	-5.0	5.0	15.0	50.0	0.021	N/A								
At Week 24	N/A									1	42.5		42.5	42.5	42.5	42.5		
Change from BL at Week 24	N/A									1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00	
At EOT	88	73.6	20.45	5.0	63.8	77.5	88.8	100.0		1	42.5		42.5	42.5	42.5	42.5		
Change from BL at EOT	85	2.9	18.95	-87.5	-5.0	5.0	15.0	50.0	0.021	1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00	
At FU-12	86	74.0	19.25	15.0	65.0	77.5	87.5	100.0		1	27.5		27.5	27.5	27.5	27.5		
Change from BL at FU-12	83	4.2	15.88	-40.0	-7.5	5.0	15.0	52.5	0.011	1	-25.0		-25.0	-25.0	-25.0	-25.0	1.00	
Change from EOT at FU-12	85	1.4	16.94	-32.5	-7.5	0.0	10.0	90.0	0.88	1	-15.0		-15.0	-15.0	-15.0	-15.0	1.00	
At FU-24	89	75.0	19.78	15.0	65.0	77.5	92.5	100.0		1	40.0		40.0	40.0	40.0	40.0		
Change from BL at FU-24	86	4.8	18.15	-47.5	-5.0	5.0	15.0	67.5	0.008	1	-12.5		-12.5	-12.5	-12.5	-12.5	1.00	
Change from EOT at FU-24	88	1.5	16.64	-45.0	-7.5	0.0	10.0	60.0	0.54	1	-2.5		-2.5	-2.5	-2.5	-2.5	1.00	

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 23 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Psychosocial Health Summary (Continued)	6 to < 12 Years Old									3 to < 6 Years Old								
	LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)									LDV/SOF (45/200 mg or 33.75/150 mg) 12 Weeks (N=34)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	2	87.5	17.68	75.0	75.0	87.5	100.0	100.0		17	69.4	20.83	25.0	55.0	65.0	90.0	100.0	
At Week 12	N/A									20	74.0	18.82	40.0	60.0	77.5	90.0	100.0	
Change from BL at Week 12	N/A									16	0.3	16.58	-35.0	-7.5	2.5	10.0	25.0	0.81
At Week 24	2	88.8	15.91	77.5	77.5	88.8	100.0	100.0		N/A								
Change from BL at Week 24	2	1.3	1.77	0.0	0.0	1.3	2.5	2.5	1.00	N/A								
At EOT	2	88.8	15.91	77.5	77.5	88.8	100.0	100.0		20	74.0	18.82	40.0	60.0	77.5	90.0	100.0	
Change from BL at EOT	2	1.3	1.77	0.0	0.0	1.3	2.5	2.5	1.00	16	0.3	16.58	-35.0	-7.5	2.5	10.0	25.0	0.81
At FU-12	2	93.8	8.84	87.5	87.5	93.8	100.0	100.0		22	73.9	22.73	35.0	55.0	77.5	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	2	6.3	8.84	0.0	0.0	6.3	12.5	12.5	1.00	16	-0.9	21.70	-55.0	-10.0	2.5	15.0	30.0	0.83
Change from EOT at FU-12	2	5.0	7.07	0.0	0.0	5.0	10.0	10.0	1.00	19	-2.1	13.05	-30.0	-10.0	0.0	5.0	20.0	0.53
At FU-24	2	83.8	15.91	72.5	72.5	83.8	95.0	95.0		27	80.6	16.07	50.0	70.0	80.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	2	-3.8	1.77	-5.0	-5.0	-3.8	-2.5	-2.5	0.50	16	9.7	19.01	-30.0	-2.5	10.0	22.5	45.0	0.055
Change from EOT at FU-24	2	-5.0	0.00	-5.0	-5.0	-5.0	-5.0	-5.0	0.50	20	4.5	18.20	-30.0	-7.5	2.5	22.5	30.0	0.27

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 24 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Total Score	12 to < 18 Years Old										3 to < 12 Years Old							
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	100	81.0	13.63	35.0	73.3	83.3	91.7	100.0		103	76.2	15.64	33.3	68.3	76.7	90.0	100.0	
At Week 12	97	81.5	14.25	30.0	71.7	81.7	93.3	100.0		108	77.5	17.09	15.0	68.3	80.0	90.0	100.0	
Change from BL at Week 12	97	0.3	11.06	-51.7	-6.7	0.0	5.0	23.3	0.41	101	0.2	15.82	-76.7	-6.7	0.0	10.0	41.7	0.60
At Week 24	N/A									N/A								
Change from BL at Week 24	N/A									N/A								
At EOT	97	81.5	14.25	30.0	71.7	81.7	93.3	100.0		108	77.5	17.09	15.0	68.3	80.0	90.0	100.0	
Change from BL at EOT	97	0.3	11.06	-51.7	-6.7	0.0	5.0	23.3	0.41	101	0.2	15.82	-76.7	-6.7	0.0	10.0	41.7	0.60
At FU-12	96	82.7	14.38	30.0	76.7	85.0	93.3	100.0		108	78.2	15.95	35.0	70.0	80.0	90.0	100.0	
Change from BL at FU-12	96	1.7	9.78	-23.3	-3.3	1.7	8.3	33.3	0.075	99	1.5	14.26	-46.7	-6.7	0.0	8.3	38.3	0.21
Change from EOT at FU-12	94	1.3	10.22	-30.0	-5.0	0.0	6.7	35.0	0.42	104	1.1	13.05	-25.0	-5.0	0.0	6.7	75.0	0.73
At FU-24	98	82.9	13.69	41.7	75.0	85.0	95.0	100.0		116	78.9	16.64	26.7	70.0	80.8	91.7	100.0	
Change from BL at FU-24	98	1.9	11.22	-30.0	-5.0	2.7	6.7	33.3	0.066	102	2.2	15.80	-43.3	-6.7	2.5	10.7	53.3	0.14
Change from EOT at FU-24	95	1.9	11.35	-18.3	-5.0	0.0	6.7	55.0	0.21	108	1.0	14.45	-36.7	-6.7	0.0	8.3	53.3	0.53

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 25 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Total Score (Continued)	3 to < 12 Years Old																	
	LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)									LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	1	55.0		55.0	55.0	55.0	55.0	55.0		2	88.3	16.50	76.7	76.7	88.3	100.0	100.0	
At Week 12	N/A									N/A								
Change from BL at Week 12	N/A									N/A								
At Week 24	1	45.0		45.0	45.0	45.0	45.0	45.0		2	87.5	3.54	85.0	85.0	87.5	90.0	90.0	
Change from BL at Week 24	1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00	2	-0.8	12.96	-10.0	-10.0	-0.8	8.3	8.3	1.00
At EOT	1	45.0		45.0	45.0	45.0	45.0	45.0		2	87.5	3.54	85.0	85.0	87.5	90.0	90.0	
Change from BL at EOT	1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00	2	-0.8	12.96	-10.0	-10.0	-0.8	8.3	8.3	1.00
At FU-12	1	33.3		33.3	33.3	33.3	33.3	33.3		2	95.8	5.89	91.7	91.7	95.8	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	1	-21.7		-21.7	-21.7	-21.7	-21.7	-21.7	1.00	2	7.5	10.61	0.0	0.0	7.5	15.0	15.0	1.00
Change from EOT at FU-12	1	-11.7		-11.7	-11.7	-11.7	-11.7	-11.7	1.00	2	8.3	2.36	6.7	6.7	8.3	10.0	10.0	0.50
At FU-24	1	40.0		40.0	40.0	40.0	40.0	40.0		2	87.5	8.25	81.7	81.7	87.5	93.3	93.3	
Change from BL at FU-24	1	-15.0		-15.0	-15.0	-15.0	-15.0	-15.0	1.00	2	-0.8	8.25	-6.7	-6.7	-0.8	5.0	5.0	1.00
Change from EOT at FU-24	1	-5.0		-5.0	-5.0	-5.0	-5.0	-5.0	1.00	2	0.0	4.71	-3.3	-3.3	0.0	3.3	3.3	1.00

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 26 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Total Score (Continued)	6 to < 12 Years Old																	
	LDV/SOF (45/200 mg) 12 Weeks (N=89)									LDV/SOF (45/200 mg) 24 Weeks (N=1)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	86	76.6	15.45	38.3	68.3	76.7	90.0	100.0		1	55.0		55.0	55.0	55.0	55.0	55.0	
At Week 12	88	77.1	17.53	15.0	68.3	80.0	89.2	100.0		N/A								
Change from BL at Week 12	85	0.0	16.15	-76.7	-6.7	0.0	10.0	41.7	0.64	N/A								
At Week 24	N/A									1	45.0		45.0	45.0	45.0	45.0	45.0	
Change from BL at Week 24	N/A									1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00
At EOT	88	77.1	17.53	15.0	68.3	80.0	89.2	100.0		1	45.0		45.0	45.0	45.0	45.0	45.0	
Change from BL at EOT	85	0.0	16.15	-76.7	-6.7	0.0	10.0	41.7	0.64	1	-10.0		-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	-10.0	1.00
At FU-12	86	78.0	15.66	35.0	70.0	80.0	90.0	100.0		1	33.3		33.3	33.3	33.3	33.3	33.3	
Change from BL at FU-12	83	1.8	13.36	-35.0	-5.0	0.0	10.0	38.3	0.19	1	-21.7		-21.7	-21.7	-21.7	-21.7	-21.7	1.00
Change from EOT at FU-12	85	1.6	13.77	-25.0	-5.0	0.0	6.7	75.0	0.72	1	-11.7		-11.7	-11.7	-11.7	-11.7	-11.7	1.00
At FU-24	89	77.9	17.24	26.7	66.7	80.0	91.7	100.0		1	40.0		40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	
Change from BL at FU-24	86	1.3	15.64	-43.3	-8.3	1.7	10.0	53.3	0.36	1	-15.0		-15.0	-15.0	-15.0	-15.0	-15.0	1.00
Change from EOT at FU-24	88	0.9	14.17	-36.7	-7.5	0.0	8.3	53.3	0.68	1	-5.0		-5.0	-5.0	-5.0	-5.0	-5.0	1.00

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 27 of 28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-337-1116 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Total Score (Continued)	6 to < 12 Years Old									3 to < 6 Years Old								
	LDV/SOF + RBV (45/200 mg) 24 Weeks (N=2)									LDV/SOF (45/200 mg or 33.75/150 mg) 12 Weeks (N=34)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	2	88.3	16.50	76.7	76.7	88.3	100.0	100.0		17	74.1	16.90	33.3	66.7	73.3	90.0	96.7	
At Week 12	N/A									20	79.2	15.29	50.0	65.0	83.3	93.3	100.0	
Change from BL at Week 12	N/A									16	0.8	14.38	-23.3	-10.0	1.7	10.0	30.0	0.89
At Week 24	2	87.5	3.54	85.0	85.0	87.5	90.0	90.0		N/A								
Change from BL at Week 24	2	-0.8	12.96	-10.0	-10.0	-0.8	8.3	8.3	1.00	N/A								
At EOT	2	87.5	3.54	85.0	85.0	87.5	90.0	90.0		20	79.2	15.29	50.0	65.0	83.3	93.3	100.0	
Change from BL at EOT	2	-0.8	12.96	-10.0	-10.0	-0.8	8.3	8.3	1.00	16	0.8	14.38	-23.3	-10.0	1.7	10.0	30.0	0.89
At FU-12	2	95.8	5.89	91.7	91.7	95.8	100.0	100.0		22	78.9	17.40	43.3	66.7	80.0	96.7	100.0	
Change from BL at FU-12	2	7.5	10.61	0.0	0.0	7.5	15.0	15.0	1.00	16	0.0	18.70	-46.7	-8.3	1.7	6.7	36.7	0.89
Change from EOT at FU-12	2	8.3	2.36	6.7	6.7	8.3	10.0	10.0	0.50	19	-1.2	9.11	-23.3	-6.7	0.0	6.7	10.0	0.95
At FU-24	2	87.5	8.25	81.7	81.7	87.5	93.3	93.3		27	82.3	14.26	53.3	70.0	83.3	90.0	100.0	
Change from BL at FU-24	2	-0.8	8.25	-6.7	-6.7	-0.8	5.0	5.0	1.00	16	6.7	16.42	-20.0	-3.3	6.7	18.3	40.0	0.13
Change from EOT at FU-24	2	0.0	4.71	-3.3	-3.3	0.0	3.3	3.3	1.00	20	1.3	16.02	-30.0	-6.7	1.7	13.3	30.0	0.68

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Toddlers (age 3-4 at the time of administering the questionnaire) were not expected to complete PedsQL SF-15 Questionnaire per protocol.

Source: Listing 16.2.6.5.

Data Extracted: CRF Data: 26SEP2018, Lab Data: 25SEP2018.

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 01OCT2018:20:29

Page 28 of 28