

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 4A

*Chronische Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen
im Alter von 6 bis <18 Jahren und einem Gewicht von
mindestens 17 kg*

Medizinischer Nutzen und medizini-
scher Zusatznutzen, Patientengruppen
mit therapeutisch bedeutsamem
Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	24
4.2.1 Fragestellung.....	24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	27
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	37
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	38
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	43
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	48
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	66
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	73
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	73
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	73
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	77
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen.....	80
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	126
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	126
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	127
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	133

4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	133
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	133
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	134
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	134
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	135
4.6	Referenzliste.....	136
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		142
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		148
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		153
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		165
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		256
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		265
Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen		279

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von SOF/VEL zur zVT bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren (RCT)	28
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von SOF/VEL zur zVT bei Kindern von 6 bis <12 Jahren (RCT).....	31
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von SOF/VEL zur zVT bei Kindern von 6 bis <12 Jahren (nicht-randomisierte Studien).....	32
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	69
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-17 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	72
Tabelle 4-18: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	72
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	74
Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	75

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	75
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	75
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	76
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	78
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	78
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	78
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	79
Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zbAM.....	82
Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zbAM.....	83
Tabelle 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zbAM.....	86
Tabelle 4-31: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zbAM	87
Tabelle 4-32: Studienpool – Studien mit dem zbAM	89
Tabelle 4-33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien –weitere Untersuchungen mit dem zbAM	91
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen –weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	93
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen –weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	94
Tabelle 4-36: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	101
Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	102
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunktes SVR12 – weitere Untersuchungen.....	102
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SVR12 in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	103
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 1, Gesamtpopulation)	104
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 2, Gesamtpopulation und Zulassungspopulation)	104
Tabelle 4-42: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen	105
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	107

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 1, Gesamtpopulation)	108
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (G342-1143 Kohorte 2, Gesamtpopulation und Zulassungspopulation)	109
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts PedsQL – weitere Untersuchungen	112
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PedsQL in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	112
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 1, Gesamtpopulation).....	114
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 2, Gesamtpopulation und Zulassungspopulation)	117
Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (G342-1143 Kohorte 1, Gesamtpopulation).....	122
Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 2, Gesamtpopulation).....	124
Tabelle 4-52: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	133
Tabelle 4-53 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 6. Juli 2020	143
Tabelle 4-54 (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. Juli 2020	144
Tabelle 4-55 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 6. Juli 2020.....	145
Tabelle 4-56 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 17. Juli 2020	146
Tabelle 4-57 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis heute: 17. Juli 2020	146
Tabelle 4-58 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 17. Juli 2020.....	147
Tabelle 4-59 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren.....	165
Tabelle 4-60 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren.....	165
Tabelle 4-61 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren.....	195
Tabelle 4-62 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren.....	195
Tabelle 4-63 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren.....	225

Tabelle 4-64 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren.....	226
Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G342-1143	257
Tabelle 4-66 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie G342-1143	266

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM SOF/VEL bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren	57
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM SOF/VEL bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren	59
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM SOF/VEL bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren	85
Abbildung 6: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 1, Gesamtpopulation).....	116
Abbildung 7: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 2, Gesamtpopulation).....	119
Abbildung 8: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 2, Zulassungspopulation).....	120
Abbildung 9: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenflusses für die Studie G342-1143 (Kohorte 1: 12 bis <18 Jahre).....	263
Abbildung 10: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenflusses für die Studie G342-1143 (Kohorte 2: 6 bis <12 Jahre).....	264

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AST	Aspartat-Aminotransferase
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
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
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
DMC	Data Monitoring Committee
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
GLE	Glecaprevir
GT	Genotyp
HAV	Hepatitis A-Virus

Abkürzung	Bedeutung
HBV	Hepatitis B-Virus
HC	Hepatitis C
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
IFN	Interferon
IL28B	Interleukin 28 B
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
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
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PEG-IFN	Peginterferon alfa
PIB	Pibrentasvir
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patient-Reported Outcome
PT	Preferred Terms nach MedDRA
pU	Pharmazeutischer Unternehmer

Abkürzung	Bedeutung
RBV	Ribavirin
RCT	Randomized Controlled Trial
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SD	Standardabweichung
SF	Short Form
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
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)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
VEL	Velpatasvir
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 medizinische Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

Die Fragestellung, die im vorliegenden Dossier untersucht wird, ergibt sich aus der Erweiterung der Zulassung von SOF/VEL auf Kinder und Jugendliche von 6 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 17 kg. SOF/VEL wird bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)¹.

Im Rahmen der Beratungsgespräche am 9. August 2019 (Beratungsanforderung 2019-B-125) sowie am 10. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-070) wurden folgende zVT für Jugendliche mit chronischer Hepatitis C (CHC) von 12 bis <18 Jahren vom G-BA festgelegt:

- Für Patienten mit einer HCV-GT 1-, 4-, 5- oder 6-Infektion: Ledipasvir (LDV)/SOF oder Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB)
- Für Patienten mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion: SOF+Ribavirin (RBV) oder GLE/PIB

Aus der Festlegung der zVT durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ergeben sich für die Teilpopulation der Jugendlichen entsprechend dem GT zwei Subpopulationen, die bei der Nutzenbewertung getrennt betrachtet werden. Eine weitere Differenzierung der Teilpopulation der Jugendlichen nach einzelnen GT oder anderen Krankheitscharakteristika (Vorbehandlung, Zirrhosestatus, Nieren-/Lebertransplantation) ergibt sich nicht.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs am 10. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-070) wurde folgende zVT für Kinder mit CHC von 6 bis <12 Jahren vom G-BA festgelegt:

- Beobachtendes Abwarten

Eine weitere Differenzierung der Teilpopulation der Kinder nach HCV-GT oder anderen Krankheitscharakteristika (Vorbehandlung, Zirrhosestatus, Nieren-/Lebertransplantation) ergibt sich daher nicht.

Seit Juni, resp. Juli 2020 sind die direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) SOF (in Kombination mit RBV) sowie LDV/SOF für Patienten mit CHC ab 3 Jahren zugelassen und stehen

¹ SOF/VEL bei Erwachsenen wurde nach der in 2016 erfolgten Zulassung im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummer 2016-07-15-D-247), so dass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis <18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg umfasst.

somit in der hier relevanten Population der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren zur Verfügung. Da die Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens von SOF (in Kombination mit RBV) und LDV/SOF in der hier relevanten Patientenpopulation der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen ist, wird formal korrekt für das Dossier die vom G-BA festgelegte zVT „Beobachtendes Abwarten“ herangezogen.

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von SOF/VEL in der Teilpopulation der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren wird nach verfügbaren randomisierten kontrollierten Studien (RCT) gesucht, da diese die höchste Evidenzstufe und somit die höchste Ergebnissicherheit aufweisen. Ist kein direkter Vergleich mit der zVT möglich und können keine adjustierten indirekten Vergleiche durchgeführt werden, wird für die Teilpopulation der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren auf eine Suche nach weiteren Studien mit einem geringeren Evidenzgrad verzichtet, da die für die Ableitung eines Zusatznutzens bei nicht-adjustierten indirekten Vergleichen notwendigen Effektunterschiede im Sinne eines dramatischen Effekts für SOF/VEL im Vergleich zu anderen DAA-basierten Regimen hier keinesfalls zu erwarten sind.

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von SOF/VEL in der Teilpopulation der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren 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.

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

Datenquellen

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens wird die beste verfügbare Evidenz herangezogen. Im vorliegenden Dossier ist die beste verfügbare Evidenz die abgeschlossene, nicht-randomisierte, nicht-vergleichende, multizentrische klinische Phase-II-Studie GS-US-342-1143, im Folgenden als G342-1143 bezeichnet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

- Population:
 - Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren⁹ mit einer CHC unabhängig vom HCV-GT
 - Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg mit CHC unabhängig vom HCV-GT
- Intervention:

- Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis <18 Jahren und ≥ 17 kg bis <30 kg: 200/50 mg SOF/VEL täglich für 12 Wochen
- Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis <18 Jahren und ≥ 30 kg: 400/100 mg SOF/VEL täglich für 12 Wochen
- Vergleichstherapie:
 - Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren:
 - Patienten mit einer HCV-GT 1-, 4-, 5- oder 6-Infektion: LDV/SOF oder GLE/PIB
 - Patienten mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion: SOF+RBV oder GLE/PIB
 - Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren: Beobachtendes Abwarten²
- Endpunkte: Mortalität, Morbidität (z. B. SVR12), UE, HRQoL
- Studientyp:
 - Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren: RCT
 - Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren: RCT und nicht-randomisierte, prospektive Studien
- Studiendauer: 24 Wochen bzw. 20 Wochen (mindestens 12 oder 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.

² Im Beratungsgespräch vom 10. Juni 2020 wurde für Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren „Beobachtendes Abwarten“ als zVT festgelegt. Dies begründet sich darin, dass zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs nur die nebenwirkungsträchtige und unzureichend wirksame Therapie aus Peginterferon alfa (PEG-IFN)+RBV für diese Population zugelassen war. Seit Juni, resp. Juli 2020 sind die DAA SOF (in Kombination mit RBV) sowie LDV/SOF für Patienten mit CHC ab 3 Jahren zugelassen und stehen somit in der hier relevanten Population der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren zur Verfügung. Da die Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens von SOF (in Kombination mit RBV) und LDV/SOF in der hier relevanten Patientenpopulation der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen ist, wird formal korrekt für das Dossier die vom G-BA festgelegte zVT „Beobachtendes Abwarten“ herangezogen. Aus der im Zuge des europäischen Zulassungsverfahrens erfolgten Eingrenzung des Anwendungsgebiets auf Kinder ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg ergibt sich keine Anpassung der zVT.

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

G342-1143

Die Dosierung in den Zulassungsstudien erfolgte ausschließlich altersadaptiert und nicht körpertgewichtsadaptiert, entsprechend erhielten in der Studie G342-1143 alle Kinder von 6 bis <12 Jahren unabhängig von ihrem Gewicht einmal täglich SOF/VEL in einer Fixdosiskombination von 200/50 mg und die Jugendlichen von 12 bis >18 Jahren erhielten SOF/VEL in einer Dosierung von 400/100 mg. Die erst im Verlauf des Zulassungsverfahrens vorgenommene, zusätzliche Implementierung einer körpertgewichtsadaptierten Dosierung mit Cut-Offs bei ≥ 17 kg und <30 kg Körpergewicht für die niedrigere Dosierung von 200/50 mg täglich führte dazu, dass jugendliche Patienten (Kohorte 1) in der Studie potenziell überdosiert wurden, während pädiatrische Patienten (Kohorte 2) potenziell unterdosiert wurden.

In Kohorte 1 wiesen lediglich zwei Jugendliche (2,0%) ein Körpergewicht von weniger als 30 kg auf und wurden entsprechend nicht zulassungsgemäß behandelt, in Kohorte 2 hingegen wurden insgesamt 28 Kinder (38,4%) mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg nicht zulassungsgemäß behandelt.

Vor diesem Hintergrund werden für die Kohorte 1 ausschließlich die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation, im Folgenden als Gesamtpopulation bezeichnet, vorgelegt und auf die separate Darstellung der zulassungskonform behandelten Population verzichtet, während für die Kohorte 2 sowohl die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation als auch die Ergebnisse der zulassungsgemäß behandelten Population, im Folgenden als Zulassungspopulation bezeichnet, berichtet werden.

Endpunkt: SVR12

In der Gesamtpopulation der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren (Kohorte 1) lag der Anteil der Patienten, die 12 Wochen nach Therapieende SVR zeigten, bei 95,1%, darunter 94,1% der Patienten mit HCV-GT 1, 4, 5 und 6 sowie 100% der Patienten mit HCV-GT 2 und 3. Folgende fünf Patienten erreichten SVR12 nicht:

- Relapse: Eine Patientin (17 Jahre) brach an Tag 29 die Einnahme der Studienmedikation aufgrund einer Schwangerschaft ab und hatte daraufhin einen Relapse.
- Lost-to-follow-up: Vier Patienten waren lost-to-follow-up und hatten keine Untersuchung zur Follow-up-Woche 12.

In der Zulassungspopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht (Kohorte 2) lag der Anteil an Patienten, die 12 Wochen nach Therapie SVR zeigten, bei 93,3%. Folgende drei Patienten erreichten SVR12 nicht:

- Abbruch aufgrund von UE: Bei einer Patientin (8 Jahre) wurde die Einnahme der Studienmedikation aufgrund eines UE (Ausspucken der Studienmedikation) an Tag 7 abgebrochen.
- Lost-to-follow-up: Zwei Patienten waren lost-to-follow-up und hatten keine Untersuchung zur Follow-up-Woche 12.

In der Gesamtpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren (Kohorte 2) zeigten sich konsistente Ergebnisse (SVR12: 93,2%).

Zwei Patienten aus der nicht-zulassungskonformen Population erreichten SVR12 nicht:

- Nonresponse: Eine Patientin (10 Jahre) sprach nicht auf die Behandlung an, worauf die Studienmedikation abgebrochen wurde. Die Patientin hatte ein Körpergewicht von 35,1 kg und wurde damit nicht zulassungskonform behandelt.
- Ermessen des Prüfarztes: Bei einem weiteren Patienten (6 Jahre) wurde die Studienmedikation nach Ermessen des Prüfarztes abgesetzt. Der Patient hatte ein Körpergewicht von 34,7 kg und wurde damit nicht zulassungskonform behandelt.

Endpunkt: UE

In der Gesamtpopulation der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren (Kohorte 1) trat bei 75,5% der Patienten mindestens ein UE auf. Zwei Patienten (2,0%) berichteten UE, die als schwerwiegend und als Grad ≥ 3 eingestuft wurden: Eine Patientin (14 Jahre) hatte eine bipolare Störung, Suizidgedanken und Suizidversuche. Eine weitere Patientin (13 Jahre) berichtete ebenfalls Suizidgedanken. Es gab keine Abbrüche aufgrund von UE und keine Todesfälle.

Die häufigsten UE (Preferred Terms [PT], die bei mindestens 10% der Gesamtpopulation auftraten) waren Übelkeit, Fatigue und Kopfschmerzen.

Bei den UE von Interesse zeigten sich UE aus der Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 24,5% der Patienten, psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten bei 8,8% der Patienten auf. Es gab einen Patienten mit Anämie (1,0%) und keine Exantheme.

In der Zulassungspopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht (Kohorte 2) trat bei 82,2% mindestens ein UE auf. Zwei Patienten berichteten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE): Eine Patientin (8 Jahre) litt unter der Verschlimmerung einer Verstopfung; eine weitere Patientin (6 Jahre) hatte akustische Halluzinationen, letzteres UE wurde als Grad ≥ 3 eingestuft. Bei zwei Patienten wurde die Studienmedikation aufgrund eines UE abgebrochen (PT Problem bei der Produkthanwendung [Ausspucken der Studienmedikation] und PT akustische Halluzinationen).

Die häufigsten UE (PT, die bei mindestens 10% der Zulassungspopulation auftraten) waren Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Fatigue, Fieber, Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen und Husten.

Bei den UE von Interesse zeigten sich UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 33,3% der Patienten, psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten bei 17,8% der Patienten auf. Es gab keine Patienten mit Anämie und bei 6,7% der Patienten wurde ein Exanthem festgestellt.

In der Gesamtpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren (Kohorte 2) zeigten sich konsistente Ergebnisse.

Endpunkt: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

In der Gesamtpopulation der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren (Kohorte 1) zeigten sich kaum Schwankungen hinsichtlich der Physischen Gesundheit, der Psychosozialen Gesundheit und des Gesamtscores. Insgesamt blieb die Beurteilung der Gesundheit aus Sicht der Patienten unter der Therapie mit SOF/VEL konstant.

In der Zulassungspopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht (Kohorte 2) zeigten sich kaum Schwankungen hinsichtlich der Physischen Gesundheit, der Psychosozialen Gesundheit und des Gesamtscores. Insgesamt blieb die Beurteilung der Gesundheit aus Sicht der Patienten unter der Therapie mit SOF/VEL konstant.

In der Gesamtpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren (Kohorte 2) zeigten sich konsistente Ergebnisse.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Zu dem zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) SOF/VEL wird die Studie G342-1143 vorgelegt, die zwei Kohorten umfasst. In diesen Kohorten werden Pharmakokinetik (PK), Wirksamkeit und Sicherheit von SOF/VEL bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren (Kohorte 1) und Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren (Kohorte 2) mit CHC untersucht. Im vorliegenden Modul werden die Gesamtpopulation der Jugendlichen (Kohorte 1) und die zulassungsgemäß behandelte Teilpopulation (Zulassungspopulation) der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht sowie ergänzend die Gesamtpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren (Kohorte 2) dargestellt.

Wie bei Studien mit Kindern und Jugendlichen üblich, wurde die Studie G342-1143 nicht-vergleichend durchgeführt, entsprechend waren direkt vergleichende Studien mit der zVT nicht verfügbar, ebenso konnten wegen fehlender Brückenkomparatoren keine adjustierten direkten Vergleiche nach Bucher et al. durchgeführt werden. Somit werden im Rahmen dieses Dossiers die Endpunkte SVR12, UE und HRQoL nicht-vergleichend dargestellt.

Ungeachtet der für diese Altersgruppen nicht verfügbaren direkt oder indirekt vergleichenden Evidenz aus RCT kann ein Zusatznutzen für die Population der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht gegenüber der zVT aufgrund der hier vorliegenden besonderen Fallkonstellation gezeigt werden:

Für Patienten im Alter zwischen 6 und <12 Jahren mit HCV-Infektion hat der G-BA die zVT Beobachtendes Abwarten³ 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 DAA-Regime SOF/VEL nachweislich antiviral wirksam und führt im Grunde in 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 im Alter von 12 bis <18 Jahren hat der G-BA mit folgender Begründung 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 G342-1143 kann aufgrund der oben beschriebenen Ausnahmesituation im vorliegenden Verfahren somit für die Zulassungspopulation der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren mit 17 kg bis <30 kg Körpergewicht ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Die ergänzend dargestellten Ergebnisse zur Gesamtpopulation bestätigen die Ableitung eines Zusatznutzens vollumfänglich.

Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

SOF/VEL wurde am 6. Juli 2016 von der Europäischen Kommission für die Behandlung der CHC (alle Genotypen) bei Erwachsenen zugelassen. Im entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren hat der G-BA mit Beschluss vom 5. Januar 2017 für Patienten mit HCV-GT 2 (ohne

³ Im Beratungsgespräch vom 10. Juni 2020 wurde für Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren „Beobachtendes Abwarten“ als zVT festgelegt. Dies begründet sich darin, dass zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs nur die nebenwirkungsträchtige und unzureichend wirksame Therapie aus PEG-IFN+RBV für diese Population zugelassen war. Seit Juni, resp. Juli 2020 sind die DAA SOF (in Kombination mit RBV) sowie LDV/SOF für Patienten mit CHC ab 3 Jahren zugelassen und stehen somit in der hier relevanten Population der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren zur Verfügung. Da die Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens von SOF (in Kombination mit RBV) und LDV/SOF in der hier relevanten Patientenpopulation der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen ist, wird weiterhin die vom G-BA festgelegte zVT „Beobachtendes Abwarten“ herangezogen. Aus der im Zuge des europäischen Zulassungsverfahrens erfolgten Eingrenzung des Anwendungsgebiets auf Kinder ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg ergibt sich keine Anpassung der zVT.

Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und für Patienten mit HCV-GT 3 (ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose) einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zur zVT SOF in Kombination mit RBV festgestellt. Für SOF/VEL in Kombination mit RBV wurde für Patienten mit dekompensierter Zirrhose mit den HCV-GT 2, 3, 4, 5 oder 6 im Vergleich zu BSC ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vergeben. Für Patienten mit HCV-GT 1 (ohne oder mit kompensierter Zirrhose) galt ein Zusatznutzen gegenüber der zVT LDV/SOF als nicht belegt, ebenso für die Kombination von LDV/SOF mit RBV für Patienten vom GT 1 mit dekompensierter Zirrhose im Vergleich zu LDV/SOF in Kombination mit RBV. Für Patienten mit den HCV-GT 4, 5 oder 6 (ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose) wurde ebenfalls der Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen zVT als nicht belegt angesehen. In nationalen und internationalen Leitlinien wird das pangenotypische SOF/VEL für therapieerfahrene und therapienaive Erwachsene empfohlen, unabhängig vom HCV-GT sowie vom Vorhandensein einer Zirrhose. Seit der Zulassungserweiterung vom 25. August 2020 steht das pangenotypische SOF/VEL nun auch Kindern und Jugendlichen von 6 bis <18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg zur Verfügung.

Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren

Für Jugendliche von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-Infektion stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Für HCV-GT 1-, 4-, 5- oder 6-Infektionen erfolgt eine Therapie mit LDV/SOF, für die der G-BA mit Beschluss vom 15. Februar 2018 einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für therapienaive und therapieerfahrene Patienten vergeben hat. Für Jugendliche mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion steht SOF (in Kombination mit RBV) zur Verfügung, auch hierfür wurde vom G-BA mit Beschluss vom 5. April 2018 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vergeben. Mit GLE/PIB wurde im März 2019 eine weitere DAA-Wirkstoffkombination im Anwendungsgebiet der jugendlichen Patienten zwischen 12 und <18 Jahren in Europa zugelassen. Ein Zusatznutzen gegenüber der zVT LDV/SOF (HCV-GT 1, 4, 5 oder 6) bzw. SOF+RBV (HCV-GT 2 oder 3) galt für den G-BA als nicht belegt.

Die Einführung der DAA hat die Therapie der CHC auch bei Jugendlichen drastisch verbessert – so reichen die Heilungsraten unter DAA-basierten Regimen bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit bis an die 100%; die Therapiedauer kann bei mehreren der verfügbaren therapeutischen Optionen zumindest bei der Behandlung des in Deutschland häufigsten HCV-GT 1 mittlerweile auf 8 Wochen verkürzt werden. Die beiden bereits bewerteten Vergleichstherapien SOF und LDV/SOF weisen mit SVR-Raten, die durchweg bei weit über 90% liegen, eine extrem gute und daher im Grunde kaum verbesserbare virologische Wirksamkeit auf, dies bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit und der teilweisen Möglichkeit der Therapieverkürzung von LDV/SOF bei HCV-GT 1-Patienten.

SOF/VEL ist mit den verfügbaren Optionen hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit und Therapiedauer auch durchaus vergleichbar, tatsächliche Unterschiede, respektive patientenrelevante Vorteile für SOF/VEL im Vergleich zur jeweiligen zVT (SOF bzw. LDV/SOF) sind in der Teilpopulation der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren jedoch nicht zu erwarten.

Aufgrund der bereits vorhandenen Therapieoptionen für Jugendliche von 12 bis <18 Jahren wird für diese Patientenpopulation im vorliegenden Nutzendossier für SOF/VEL im Vergleich zur zVT kein Zusatznutzen abgeleitet.

Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren

Die nachfolgende Ableitung des Zusatznutzens von SOF/VEL bei Kindern der hier bewertungsrelevanten Altersgruppe von 6 bis <12 Jahren mit 17 kg bis <30 kg Körpergewicht erfolgt auf Basis der Ergebnisse der nicht-vergleichenden, offenen, multizentrischen Studie G342-1143. Primär berücksichtigt werden die virologische Wirksamkeit, operationalisiert als SVR12, und das Verträglichkeitsprofil, unterstützend werden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität angeführt.

Wie beschrieben, wurde die Dosierung in der Zulassungsstudie zunächst ausschließlich altersadaptiert und nicht körperlsgewichtsadaptiert vorgenommen²⁷. Die zusätzliche Implementierung einer körperlsgewichtsadaptierten Dosierung mit Cut-Offs bei ≥ 17 kg und <30 kg für die niedrige Dosierung von 200/50 mg täglich wurde erst im Verlauf des Zulassungsverfahrens vorgenommen. Entsprechend führt die nachträgliche Implementierung einer körperlsgewichtsadaptierten Dosierung dazu, dass jugendliche Patienten in Kohorte 1, die die adulte Formulierung von 400/100 mg eingenommen haben, potenziell zu hoch dosiert behandelt wurden⁴, während pädiatrische Patienten in Kohorte 2, die die pädiatrische Formulierung von 200/50 mg eingenommen haben potenziell zu niedrig dosiert behandelt wurden. Da in der pädiatrischen Population 38,4% der Kinder nicht zulassungsgemäß behandelt wurden, wird im vorliegenden Dossier zur Ableitung eines Zusatznutzens vorrangig die zulassungskonforme Teilpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahre mit 17 bis <30 kg Körpergewicht aus Kohorte 2 (Zulassungspopulation) herangezogen, und die Gesamtpopulation ergänzend dargestellt

Therapeutische Möglichkeiten sind für Kinder bis anhin noch immer limitiert: Für die Population der therapie-naiven Kinder war bislang in Deutschland nur die nebenwirkungsträchtige, 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 lag bis vor kurzem 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 oder 3) beziehungsweise 48/52 Wochen bei einer Infektion mit anderen HCV-GT. Diese zugelassene Therapieoption aus PEG-IFN+RBV stellt auch keinen Standard für die Population der HCV-infizierten Kinder mehr 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

⁴ Da in Kohorte 1 nur zwei Patienten nicht zulassungskonform behandelt wurden, wird auf die separate Darstellung der zulassungskonform behandelten Population verzichtet.

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

DAA angewendet werden kann. Seit Juni resp. Juli 2020 stehen mit SOF (in Kombination mit RBV) und LDV/SOF erstmals Interferon (IFN)-freie DAA-Regime für Kinder ab 3 Jahren zur Verfügung, allerdings sind weder LDV/SOF noch SOF (in Kombination mit RBV) in der hier relevanten Population der Kinder von 6 bis <12 Jahren pangentypisch wirksam: SOF in Kombination mit RBV ist nur für die HCV-GT 2 oder 3 zugelassen und LDV/SOF für die HCV-GT 1, 3⁶-6. Somit steht mit der Zulassungserweiterung von SOF/VEL erstmals eine pangentypische, PEG-IFN- und RBV-freie Therapiemöglichkeit für Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg zur Verfügung, unabhängig vom Behandlungs- bzw. Zirrhosestatus.

SVR12

Grundsätzlich besteht bei Kindern 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 zVT „Beobachtendes Abwarten“ keine Elimination des Virus zu erwarten.

Unter SOF/VEL liegt die Ansprechrate (SVR12) in der Zulassungspopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht bei 93,3% (42/45)⁷. In der Gesamtpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren zeigen sich konsistente Ergebnisse (SVR12: 93,2%)⁸.

Da die Dosierung in den Zulassungsstudien zunächst ausschließlich altersadaptiert und nicht körperlsgewichtsadaptiert vorgenommen wurde, erhielten in der Studie G342-1143 alle Kinder von 6 bis <12 Jahren unabhängig von ihrem Gewicht einmal täglich SOF/VEL in einer Fixdosiskombination von 200/50 mg. Die zusätzliche Implementierung einer körperlsgewichtsadaptierten Dosierung mit Cut-Offs bei ≥ 17 kg und <30 kg Körpergewicht für die niedrigere Dosierung von 200/50 mg täglich wurde erst im Verlauf des Zulassungsverfahrens vorgenommen.

Das Körpergewicht der Kinder lag zwischen 18,4 kg und 77,9 kg – aufgrund der nachträglichen Implementierung des Körpergewichts bei der Wahl der Dosierung wurden insgesamt 28 der 73 Patienten, die mit einem Gewicht von ≥ 30 kg mit einer Dosis von 400/100 mg täglich hätten

⁶ Patienten mit HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung. Therapienaive Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion ohne Zirrhose sind von der Zulassung nicht umfasst.

⁷ Drei Patienten der Zulassungspopulation erreichten SVR12 nicht:

- Abbruch aufgrund von UE: n=1 (8 Jahre; Ausspucken der Studienmedikation, Abbruch an Tag 7)
- Lost-to-follow-up: n=2

⁸ Zwei Patienten aus der nicht zulassungskonformen Population erreichten SVR12 nicht:

- Nonresponse: n=1 (10 Jahre).
- Ermessen des Prüfarztes: n=1 (6 Jahre)

behandelt werden müssen, unterdosiert therapiert. Dessen ungeachtet kam es tatsächlich nur bei einer einzigen Patientin zu einem virologischen Versagen (Nonresponse), alle anderen Patienten, die behandelt wurden, erreichten eine SVR12, obwohl 38,4% der Kinder nur die Hälfte der zulassungskonformen Dosierung einnahmen. Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) bemerkt in diesem Zusammenhang, dass die in der Studie gezeigte SVR12-Rate bei Jugendlichen und Kindern voll und ganz den bei Erwachsenen gezeigten Ergebnissen entspricht, obwohl ein Teil der Kinder unterdosiert war. Aufgrund der hohen Ansprechrates von insgesamt 93,2% in der Gesamtpopulation und 93,3% in der zulassungskonform behandelten Population und lediglich einem Patienten mit virologischem Versagen wird folglich davon ausgegangen, dass die hohe Wirksamkeit von SOF/VEL zweifelsohne gezeigt werden kann.

Daher liegt für Kinder 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 SOF/VEL bei Kindern von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht.

UE

SOF/VEL ist sehr gut verträglich – das bei Erwachsenen nachgewiesene und auch bei Jugendlichen gezeigte (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2) gute Verträglichkeitsprofil bestätigt sich bei den Kindern vollumfänglich:

In der Studie G342-1143 traten in der Zulassungspopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht nur zwei SUE auf: Eine Patientin (8 Jahre) litt unter der Verschlimmerung einer Verstopfung; eine weitere Patientin (6 Jahre) hatte akustische Halluzinationen, letzteres UE wurde als Grad ≥ 3 eingestuft. Bei zwei Patienten wurde die Studienmedikation aufgrund eines UE abgebrochen (PT Problem bei der Produkthanwendung [Ausspucken der Studienmedikation] und PT akustische Halluzinationen). Die häufigsten UE (PT, die bei mindestens 10% der Zulassungspopulation auftraten) waren Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Fatigue, Fieber, Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen und Husten. In der Gesamtpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren zeigen sich konsistente Ergebnisse.

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 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 an. 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.

Auch das Verträglichkeitsprofil der gerade für die Altersgruppe der 3- bis <12-Jährigen zugelassenen DAA SOF (in Kombination mit RBV) und LDV/SOF zeigt deutlich die sehr gute, Altersgruppen-übergreifend vergleichbare Verträglichkeit.

Insgesamt liegt daher bei Kindern eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, und es ergibt sich für den Endpunkt UE ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen Zusatznutzen** von SOF/VEL bei Kindern von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht.

HRQoL

In der Studie G342-1143 zeigen sich in der Zulassungspopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht kaum Schwankungen hinsichtlich der Physischen Gesundheit, der Psychosozialen Gesundheit und des Gesamtscores. Insgesamt blieb die Beurteilung der Gesundheit aus Sicht der Patienten unter der Therapie mit SOF/VEL konstant. In der Gesamtpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren zeigen sich konsistente Ergebnisse.

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

Fazit

Mit SOF/VEL steht Kindern in der hier bewertungsrelevanten Altersgruppe von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht erstmals eine pangenotypische, PEG-IFN- und RBV-freie, sehr gut verträgliche sowie wirksame Therapieoption zur Verfügung, unabhängig vom Behandlungs- bzw. Zirrhosestatus. Somit ist für SOF/VEL in der Gesamtschau aus SVR12 und UE ein **erheblicher Zusatznutzen** (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt) im Vergleich zu „Beobachten-des 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.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die medizinische Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von SOF/VEL im Vergleich zur zVT.

Die Fragestellung, die im vorliegenden Dossier untersucht wird, ergibt sich aus der Erweiterung der Zulassung von SOF/VEL auf Kinder und Jugendliche von 6 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 17 kg. SOF/VEL wird zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation) [1].

Die erstmalige Zulassung von SOF/VEL für die Behandlung der CHC durch die Europäische Kommission erfolgte am 06. Juli 2016.

Zum Zeitpunkt der im vorliegenden Dossier untersuchten Zulassungserweiterung ist SOF/VEL zugelassen bei Erwachsenen mit einer chronischen HCV-Infektion ohne Zirrhose, mit kompensierter oder mit dekompensierter Zirrhose einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) und Patienten mit rezidivierender HCV-Infektion nach Lebertransplantation [1].

Patientenpopulation

Aus der Festlegung der zVT durch den G-BA ergeben sich die folgenden Teilpopulationen:

- Jugendliche von 12 bis <18 Jahren⁹ mit CHC unabhängig vom HCV-GT
- Kinder von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg mit CHC unabhängig vom HCV-GT

Bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 17 kg wird laut Fachinformation nicht nach Zirrhosestatus (ohne, mit kompensierter oder mit dekompensierter Zirrhose) unterschieden [1]. 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. 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. Es gelten aufgrund vergleichbarer Ansprechraten dieselben Therapieempfehlungen wie bei Patienten ohne HIV [3-5]. 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 auch in anderen 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 [1].

Intervention

Im Rahmen dieses Dossiers soll der Nutzen und Zusatznutzen von SOF/VEL, bestehend aus dem Nichtstruktur-Protein (NS)5B-Polymerase-Inhibitor SOF und dem NS5A-Inhibitor VEL, bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis <18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg bewertet werden [1].

Zulassungsgemäß erhalten Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 17 bis <30 kg einmal täglich eine Tablette zu 200/50 mg SOF/VEL über 12 Wochen.

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg erhalten einmal täglich oral 400/100 mg SOF/VEL, verabreicht als eine 400 mg/100 mg Tablette oder als zwei 200 mg/50 mg Tabletten, über 12 Wochen.

⁹ Laut Stolzenberg et al. [2] haben Jugendliche im Alter von 12 Jahren ein durchschnittliches Körpergewicht von 47,3 kg (Jungen) bzw. 50,3 kg (Mädchen), in der Studie G342-1143 betrug das Mindestgewicht bei Jugendlichen 21,5 kg. Es wird im Folgenden davon ausgegangen, dass Jugendliche im Alter von 12 Jahren mehr als 17 kg wiegen, daher wird auf den Zusatz „mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg“ verzichtet.

zVT***Jugendliche von 12 bis <18 Jahren***

Im Rahmen der Beratungsgespräche am 9. August 2019 (Beratungsanforderung 2019-B-125) sowie am 10. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-070) wurden folgende zVT für Jugendliche mit CHC von 12 bis <18 Jahren vom G-BA festgelegt [9]:

- Für Patienten mit einer HCV-GT 1-, 4-, 5- oder 6-Infektion: LDV/SOF oder GLE/PIB
- Für Patienten mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion: SOF+RBV oder GLE/PIB

Aus der Festlegung der zVT durch den G-BA ergeben sich für die Teilpopulation der Jugendlichen entsprechend dem GT zwei Subpopulationen, die bei der Nutzenbewertung getrennt betrachtet werden [9, 10]. Eine weitere Differenzierung der Teilpopulation der Jugendlichen nach einzelnen GT oder anderen Krankheitscharakteristika (Vorbehandlung, Zirrhosestatus, Nieren-/Lebertransplantation) ergibt sich nicht.

Kinder von 6 bis <12 Jahren

Im Rahmen des Beratungsgesprächs am 10. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-070) wurde folgende zVT für Kinder mit CHC von 6 bis <12 Jahren vom G-BA festgelegt [10]:

- Beobachtendes Abwarten

Eine Differenzierung der Teilpopulation der Kinder nach HCV-GT oder anderen Krankheitscharakteristika (Vorbehandlung, Zirrhosestatus, Nieren-/Lebertransplantation) ergibt sich daher nicht.

Seit 25. Juni, resp. 3. Juli 2020 sind die DAA SOF (in Kombination mit RBV) sowie LDV/SOF für Patienten mit CHC ab 3 Jahren zugelassen und stehen somit in der hier relevanten Population der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren zur Verfügung [11, 12]. Da die Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens von SOF (in Kombination mit RBV) und LDV/SOF in der hier relevanten Patientenpopulation der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen ist, wird formal korrekt für das Dossier die vom G-BA festgelegte zVT „Beobachtendes Abwarten“ herangezogen [10].

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte werden untersucht:

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

Studientypen

Jugendliche von 12 bis <18 Jahren

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von SOF/VEL wird nach verfügbaren RCT gesucht, da diese die höchste Evidenzstufe und somit die höchste Ergebnissicherheit aufweisen. Ist kein direkter Vergleich mit der zVT möglich und können keine adjustierten indirekten Vergleiche durchgeführt werden, wird für die Teilpopulation der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren auf eine Suche nach weiteren Studien mit einem geringeren Evidenzgrad verzichtet, da die für die Ableitung eines Zusatznutzens bei nicht-adjustierten indirekten Vergleichen notwendigen Effektunterschiede im Sinne eines dramatischen Effekts für SOF/VEL im Vergleich zu anderen DAA-basierten Regimen hier keinesfalls zu erwarten sind.

Für die Population der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren ergibt sich die folgende Fragestellung:

Welche Wahrscheinlichkeit und welches Ausmaß eines Nutzens und Zusatznutzens besteht für SOF/VEL bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren mit einer CHC unabhängig vom HCV-GT?

Kinder von 6 bis <12 Jahren

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von SOF/VEL 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 für die Population der Kinder von 6 bis <12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 17 kg die folgende Fragestellung:

Welche Wahrscheinlichkeit und welches Ausmaß eines Nutzens und Zusatznutzens besteht für SOF/VEL bei Kindern von 6 bis <12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 17 kg mit einer CHC unabhängig vom HCV-GT?

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 SOF/VEL wird zunächst nach RCT gesucht, die die folgenden Kriterien erfüllen (siehe Tabelle 4-1, Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3).

Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von SOF/VEL zur zVT bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren (RCT)

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Jugendliche von 12 bis <18 Jahren mit CHC unabhängig vom HCV-GT ^a	1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne HCV-Infektion • Akute HCV-Infektion • Erwachsene (≥18 Jahre) • Jugendliche (<12 Jahre) 	1
Intervention	<p><u>Jugendliche von 17 bis <30 kg:</u> SOF/VEL 200/50 mg täglich</p> <p><u>Jugendliche ≥30 kg:</u> SOF/VEL 400/100 mg täglich</p>	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Vergleichstherapie	<p><u>LDV/SOF:</u></p> <p>Jugendliche 17 bis <35 kg: LDV/SOF 45/200 mg täglich</p> <p>Jugendliche ≥35 kg: LDV/SOF 90/400 mg täglich</p> <p><u>HCV-GT 1, 4, 5 oder 6:</u></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>Dosierung von RBV gemäß Fachinformation [12]</p> <p><u>SOF:</u></p> <p>Jugendliche 17 bis <35 kg: SOF 200 mg täglich</p> <p>Jugendliche ≥35 kg: 400 mg SOF täglich</p> <p><u>HCV-GT 2:</u> SOF+RBV für 12 oder 24 Wochen^e</p> <p><u>HCV-GT 3:</u> SOF+RBV für 24 Wochen</p> <p>Dosierung von RBV gemäß Fachinformation [11]</p>	3	Andere Vergleichstherapien oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Studiendauer	≥20 Wochen (mindestens 8 Wochen Behandlung sowie 12 Wochen Nachbeobachtung)	6	Kürzere Studiendauer	6
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: Laut Stolzenberg et al. [2] haben Jugendliche im Alter von 12 Jahren ein durchschnittliches Körpergewicht von 47,3 kg (Jungen) bzw. 50,3 kg (Mädchen), in der Studie G342-1143 betrug das Mindestgewicht bei Jugendlichen 21,5 kg. Es wird im Folgenden davon ausgegangen, dass Jugendliche im Alter von 12 Jahren mehr als 17 kg wiegen, daher wird auf den Zusatz „mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg“ verzichtet.

b: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-GT 1-Infektion in Betracht gezogen werden [12].

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 [12].

d: LDV/SOF (ohne RBV) kann für 12 Wochen (bei Patienten ohne Zirrhose) oder 24 Wochen (bei Patienten mit Zirrhose) in Betracht gezogen werden, für die RBV nicht in Frage kommt oder bei denen eine RBV-Unverträglichkeit besteht [12].

e: Laut Fachinformation von SOF kann erwogen werden, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren [11].

CHC: Chronische Hepatitis C; CONSORT: Consolidated Standards Of Reporting Trials; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; IFN: Interferon; IL28B: Interleukin 28 B; LDV: Ledipasvir; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir

Für die Teilpopulation der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren wird auf die Suche nach nicht-randomisierten Studien mit niedrigerer Evidenzstufe verzichtet: Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs. 2 Satz 4 Verfahrensordnung (VerfO) für die Nutzenbewertung anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin ist der Nachweis zum Nutzenverhältnis zBAM und zVT grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen [13]. In besonders gelagerten Fallkonstellationen kann zwar gerechtfertigt sein, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen (vgl. 2. Kapitel § 13 Abs. 2 VerfO) [13], eine solche Fallkonstellation liegt bei der Teilpopulation der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren nach Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) jedoch nicht vor: Die Einführung der DAA hat die Therapie der CHC auch bei Jugendlichen drastisch verbessert – so reichen die Heilungsraten unter DAA-basierten Regimen bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit bis an die 100%; die Therapiedauer kann bei mehreren der verfügbaren therapeutischen Optionen zumindest bei der Behandlung des in Deutschland

häufigsten HCV-GT 1 mittlerweile auf 8 Wochen verkürzt werden. Die beiden bereits bewerteten Vergleichstherapien SOF und LDV/SOF weisen mit SVR-Raten, die durchweg bei weit über 90% [14, 15] liegen, eine extrem gute und daher im Grunde kaum verbesserbare virologische Wirksamkeit auf, dies bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit und der teilweisen Möglichkeit der Therapieverkürzung von LDV/SOF bei HCV-GT 1-Patienten. Insofern ist nicht mit einem „dramatischen Effekt“ zu rechnen, der bei einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich notwendig wäre, um einen Zusatznutzen abzuleiten.

SOF/VEL ist mit den verfügbaren Optionen hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit und Therapiedauer auch durchaus vergleichbar, und weist als pangenotypisches Regime zudem Vorteile im Handling auf (keine Bestimmung des Genotyps notwendig); tatsächliche nutzenbewertungsrelevante Unterschiede, respektive statistisch signifikante Vorteile für SOF/VEL bei klinischen Endpunkten im Vergleich zur jeweiligen zVT (SOF bzw. LDV/SOF) sind in der Teilpopulation der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren jedoch nicht zu erwarten. Daher wird die verfügbare Evidenz, auf der die Zulassung basiert, vollumfänglich und transparent dargestellt, auf eine Suche nach nicht-randomisierten Studien mit niedrigerer Evidenzstufe wird verzichtet.

Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von SOF/VEL zur zVT bei Kindern von 6 bis <12 Jahren (RCT)

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Kinder von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg mit CHC unabhängig vom HCV-GT	1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne HCV-Infektion • Akute HCV-Infektion • Jugendliche und Erwachsene (≥12 Jahre) • Kinder (<6 Jahre) mit weniger als 17 kg 	1
Intervention	<p><u>Kinder von 17 bis <30 kg:</u> SOF/VEL 200/50 mg täglich</p> <p><u>Kinder ≥30 kg:</u> SOF/VEL 400/100 mg täglich</p>	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten	3	Andere Vergleichstherapien	3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <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	≥24 Wochen (mindestens 12 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
CHC: Chronische Hepatitis C; CONSORT: Consolidated Standards Of Reporting Trials; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir				

Sollten bei der Recherche nach RCT für die Teilpopulation der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden können, wird nach Studien mit geringerem Evidenzgrad gesucht, die die folgenden Kriterien erfüllen (siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von SOF/VEL zur zVT bei Kindern von 6 bis <12 Jahren (nicht-randomisierte Studien)

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Kinder von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg mit CHC unabhängig vom HCV-GT	1	<ul style="list-style-type: none"> Patienten ohne HCV-Infektion Akute HCV-Infektion Jugendliche und Erwachsene (≥ 12 Jahre) Kinder (<6 Jahre) mit weniger als 17 kg 	1
Intervention	<u>Kinder von 17 bis <30 kg:</u> SOF/VEL 200/50 mg täglich <u>Kinder ≥ 30 kg:</u> SOF/VEL 400/100 mg täglich	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	-		-	3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität (z. B. SVR12) UE HRQoL 	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Studientyp	Nicht-randomisierte, interventionelle, prospektive Studien	5	Andere Studientypen: <ul style="list-style-type: none"> • Retrospektive Studien • Beobachtungsstudien • Nicht-interventionelle Studien • Fall-Kontroll-Studien • Kohortenstudien • Einzelfallberichte 	5
Studiendauer	≥24 Wochen (mindestens 12 Wochen Behandlung sowie 12 Wochen Nachbeobachtung)	6	Kürzere Studiendauer	6
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

CHC: Chronische Hepatitis C; CONSORT: Consolidated Standards Of Reporting Trials; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir

Begründung der Wahl der Einschlusskriterien für Studien

Population

Aus der Festlegung der zVT durch den G-BA (siehe Abschnitt 4.2.1) ergeben sich für die hier bewertungsrelevante Population zwei Teilpopulationen:

- Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren⁹ mit einer CHC unabhängig vom HCV-GT
- Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg mit CHC unabhängig vom HCV-GT

Intervention

Es werden Studien berücksichtigt, die als Intervention die Anwendung von SOF/VEL bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis <18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg untersuchen. Die Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen. Entsprechend der Zulassung gehen Studien, die die Wirkstoffe SOF und VEL als Monotherapie sowie in Kombination mit anderen Wirkstoffen untersuchen, nicht in die Bewertung ein [1].

Vergleichstherapie

Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren

Die Vergleichstherapie für die Teilpopulation der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren ergibt sich gemäß Festlegung des G-BA am 9. August 2019 und am 10. Juni 2020 (Beratungsanforderungen 2019-B-125 und 2020-B-070) [9, 10] wie folgt:

- Für Patienten mit einer HCV-GT 1-, 4-, 5- oder 6-Infektion: LDV/SOF oder GLE/PIB
- Für Patienten mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion: SOF+RBV oder GLE/PIB

Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren

Die Vergleichstherapie für die Teilpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren ergibt sich gemäß Festlegung des G-BA (Beratungsanforderung 2020-B-070) [10] wie folgt:

- Beobachtendes Abwarten¹⁰

Bei der Suche nach nicht-randomisierten Studien werden keine spezifischen Vergleichstherapien definiert.

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

Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren

Für einen direkten Vergleich von SOF/VEL mit der jeweiligen vom G-BA festgelegten zVT werden ausschließlich direkt vergleichende RCT eingeschlossen.

¹⁰ Im Beratungsgespräch vom 10. Juni 2020 wurde für Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren „Beobachtendes Abwarten“ als zVT festgelegt. Dies begründet sich darin, dass zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs nur die nebenwirkungsträchtige und unzureichend wirksame Therapie aus PEG-IFN+RBV für diese Population zugelassen war. Seit Juni, resp. Juli 2020 sind die DAA SOF (in Kombination mit RBV) sowie LDV/SOF für Patienten mit CHC ab 3 Jahren zugelassen und stehen somit in der hier relevanten Population der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren zur Verfügung. Da die Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens von SOF (in Kombination mit RBV) und LDV/SOF in der hier relevanten Patientenpopulation der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen ist, wird formal korrekt für das Dossier die vom G-BA festgelegte zVT „Beobachtendes Abwarten“ herangezogen [10]. Aus der im Zuge des europäischen Zulassungsverfahrens erfolgten Eingrenzung des Anwendungsgebiets auf Kinder ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg ergibt sich keine Anpassung der zVT.

Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren

Für einen direkten Vergleich von SOF/VEL mit der jeweiligen vom G-BA festgelegten zVT werden ausschließlich direkt vergleichende RCT eingeschlossen.

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 24 Wochen bzw. 20 Wochen (mindestens 12 oder 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. CI-NAHL, 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 SOF/VEL, 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 SOF/VEL 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 Abweichun-

gen 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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, WHO-ICTRP: apps.who.int/trialsearch) durchgeführt. Für die Suche nach RCT wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zbAM SOF/VEL gesucht, das mit der zVT verglichen wird. Für die Suche nach nicht-randomisierten Studien wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zbAM SOF/VEL gesucht.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, 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 SOF/VEL 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.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (Liste der Studien des pU, 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 –ergebnissen¹¹. 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.

¹¹ 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 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 SOF/VEL, die bereits anderweitig identifiziert wurden (Liste der Studien des pU, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche). Für diese Suche erfolgt keine Dokumentation der Suchstrategie.

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.

Auf eine Beschreibung der für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzten Methodik bei RCT wird verzichtet, da für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Studie identifiziert wurde (siehe Abschnitt 4.3.2.3). 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 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 pU jeweils der klinische Studienbericht (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)¹². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-¹³ bzw. STROBE-Statements¹⁴ 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 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

¹² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

¹³ 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.

¹⁴ 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.

epidemiologischen Beobachtungsstudien, insbesondere Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien, entwickelt wurde [16]. 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 [17]. 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/m²) (Median, Minimum, Maximum)
- HCV-GT (GT 1 [GT 1a, GT 1b], GT 2 [kein bestätigter Subgenotyp, GT 2a/c, GT 2b], GT 3 [kein bestätigter Subgenotyp, GT 3a], GT 4 [kein bestätigter Subgenotyp, GT 4a/c/d, GT 4e], GT 6 [GT 6a/b, GT 6c-1], fehlend)
- Zirrhose (ja, nein, nicht bestimmt)
- Interleukin 28 B (IL28B)-GT (CC, Non-CC [CT, TT], fehlend)
- HCV-Ribonukleinsäure (RNA) zu Baseline (Median, Minimum, Maximum sowie <800.000, ≥800.000 internationale Einheiten [I.E.]/mL und <6 log₁₀ I.E./mL, ≥6 log₁₀ I.E./mL)
- Alanin-Aminotransferase (ALT) zu Baseline (Median, Minimum, Maximum sowie ≤1,5×Oberer Normwert [ULN], >1,5×ULN)
- Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nach der Schwartz-Formel (mL/min/1,73 m²) (Median, Minimum, Maximum)
- Vorhergehende HCV-Therapie (therapienaiv, therapieerfahren)
- Ansprechen auf die vorhergehende Therapie (Nonresponder, Relapser/Breakthrough, fehlend)
- Transmissionsweg (vertikale Übertragung, Bluttransfusion, Bluttransfusion und kontaminierte Nadel inkl. nosokomiale Infektion und Operation/Eingriff, Kontakt mit HCV-Infizierten, anderer, fehlend)
- Knochenalter (Jahre) (Median, Minimum, Maximum)
- Tanner-Stadien (Schambehaarung [männlich und weiblich], weibliche Brust, männliche Genitalien, jeweils Stadium 1 bis 5, fehlend)

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 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 [4]. 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 [18-20]. Des Weiteren geht die SVR mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher und mindert zudem das Risiko für die Entwicklung von Insulinresistenz und Diabetes [18, 20].

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, 21-29].

Zwar liegen für das zbAM SOF/VEL Daten zur SVR12 und zur SVR24 bei Jugendlichen (12 bis <18 Jahren) und Kindern (6 bis <12 Jahren) vor [30-32], allerdings werden im Dossier ausschließlich SVR12-Ergebnisse berücksichtigt. Aufgrund der hohen Konkordanz der SVR12 und der SVR24 unter DAA-Therapien entspricht dies der Entwicklung der nationalen wie auch internationalen Leitlinien [4, 33, 34] und ist mittlerweile gängige Praxis: So wurden in neueren Studien zu anderen Wirkstoffen ebenfalls nur die Ergebnisse zu SVR12 publiziert [35]. Auch von Seiten des G-BA wurde die SVR12 bereits mehrfach anerkannt [25-29], 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 (IQWiG) erkennen UE als patientenrelevanten Endpunkt an [13, 36]. 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.

UE von Interesse waren in der relevanten Studie nicht präspezifiziert. Unter UE von Interesse wurden aus Gründen der Konsistenz und Vergleichbarkeit die UE dargestellt, die auch bereits in den Dossiers für jugendliche Patienten zu SOF und LDV/SOF als UE von Interesse definiert und dargestellt wurden [14, 15]. Damit wird auch das im SOF/VEL Erwachsenen-Dossier dargestellte UE von speziellem Interesse (PT Anämie) abgedeckt [37].

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, 36]. 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 [4, 38].

Der PedsQL-Fragebogen ist ein etabliertes und weit verbreitetes Patient-Reported Outcome (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 [39, 40]. 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 Psychosozi-

alen 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 [39].

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 [39, 40]. 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 [39].

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 Heterogenitätsschätzung¹⁵ 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

¹⁵ 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.

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 verwendet¹⁶ 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^{17, 15} 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.

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.

¹⁶ 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.

¹⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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 4.3.1.3.2).

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 SOF/VEL 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/VEL für erwachsene beziehungsweise jugendliche Patienten [14, 15, 37, 41, 42]. 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 Analysemethode darstellen¹⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁹ 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 sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)²⁰ und Rücker (2012)²¹ 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

¹⁸ 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.

¹⁹ 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.

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

²¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

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 ist²².

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^{23, 24, 25}

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.*
- *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).*

²² Schöttker B, Lüthmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

²³ 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.

²⁴ 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

²⁵ 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 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 vergleichender 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 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-4 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 4-4 haben den Stand vom 24. Juli 2020. Es konnte keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von SOF/VEL in der Population der Kinder (6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg) oder der Population der Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) relevant ist.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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.

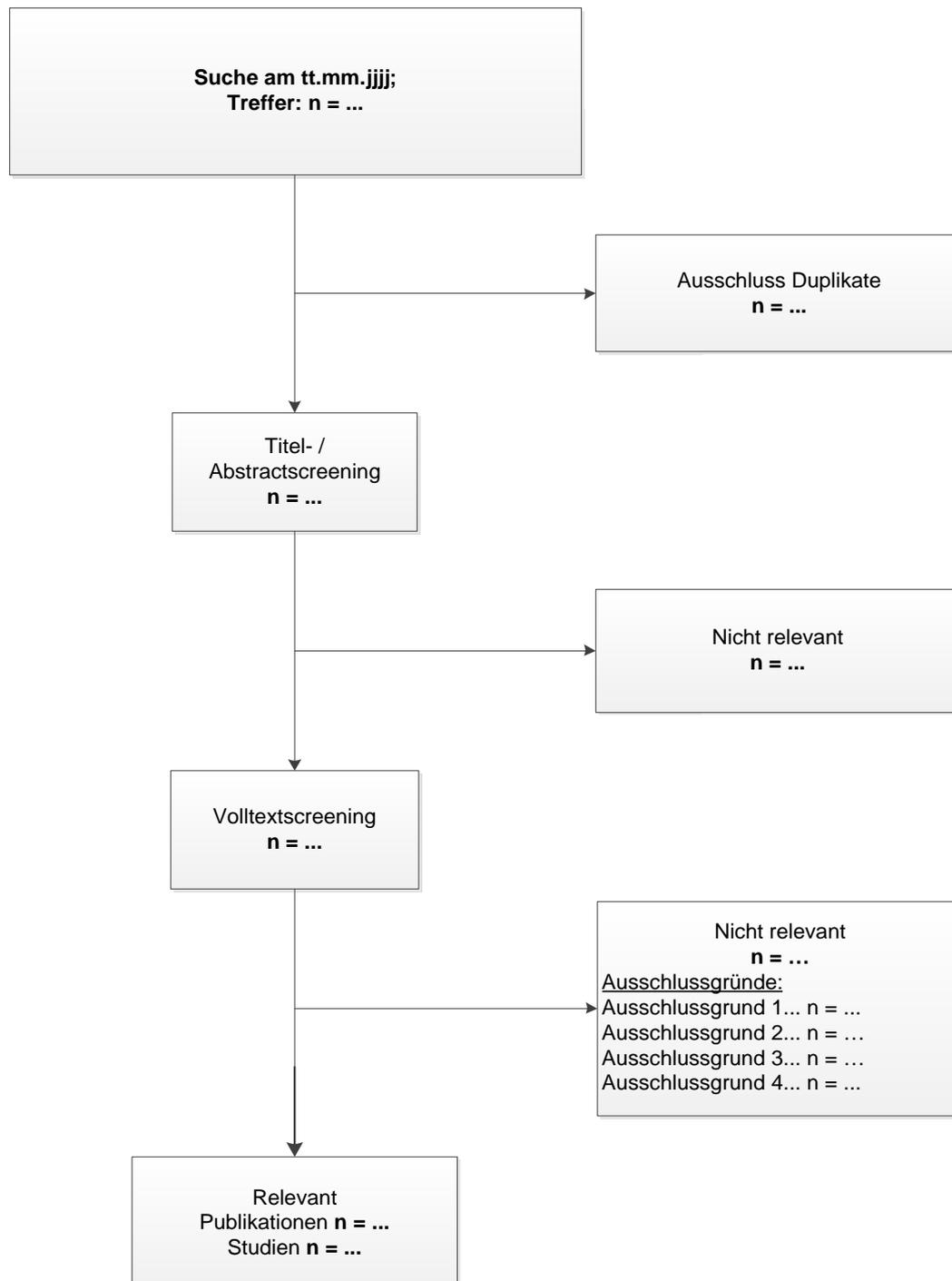


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM SOF/VEL wurde am 6. Juli 2020 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 320 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

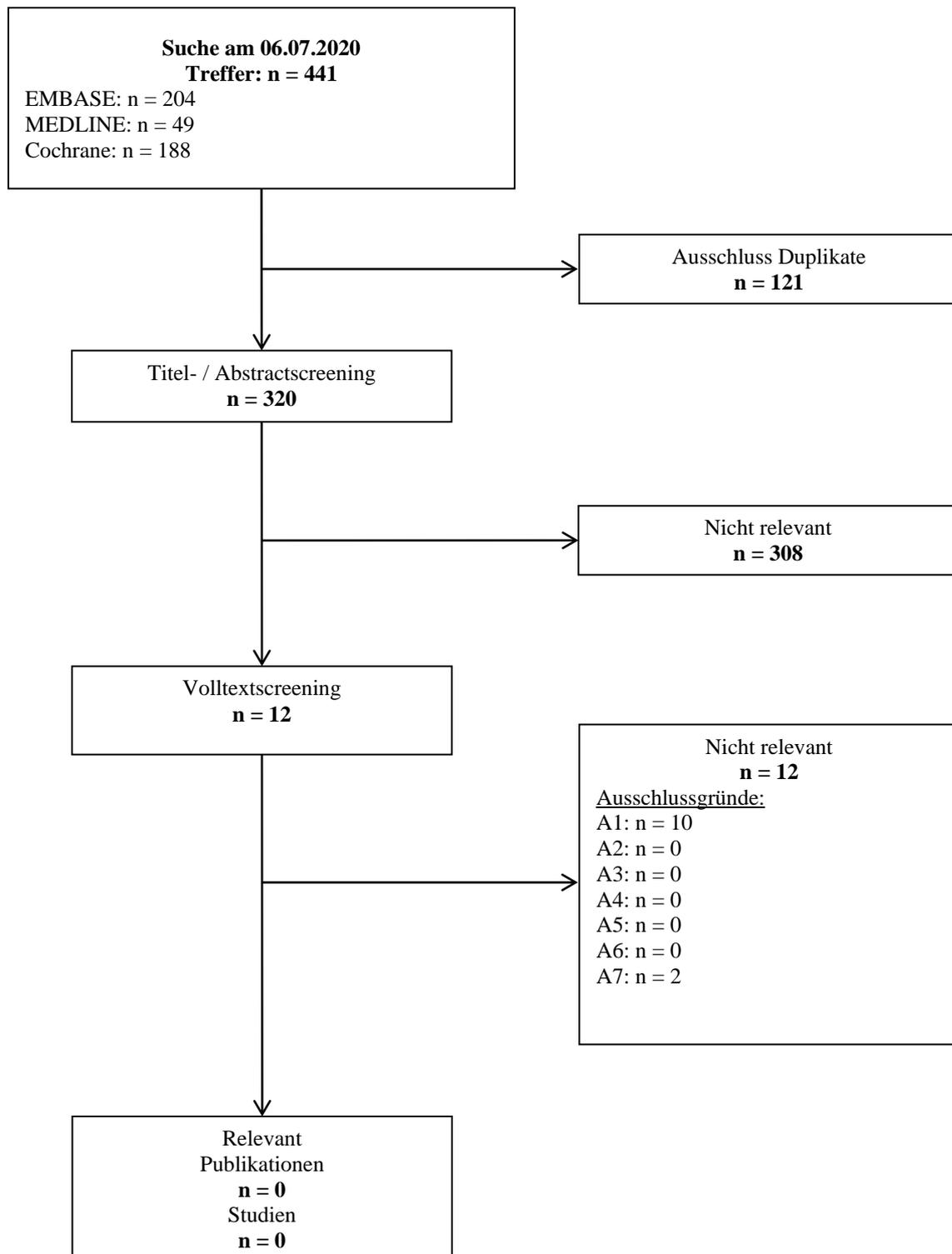


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM SOF/VEL bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren

Es konnte keine Publikation einer RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von SOF/VEL in der Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren relevant ist.

Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM SOF/VEL wurde am 6. Juli 2020 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 320 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

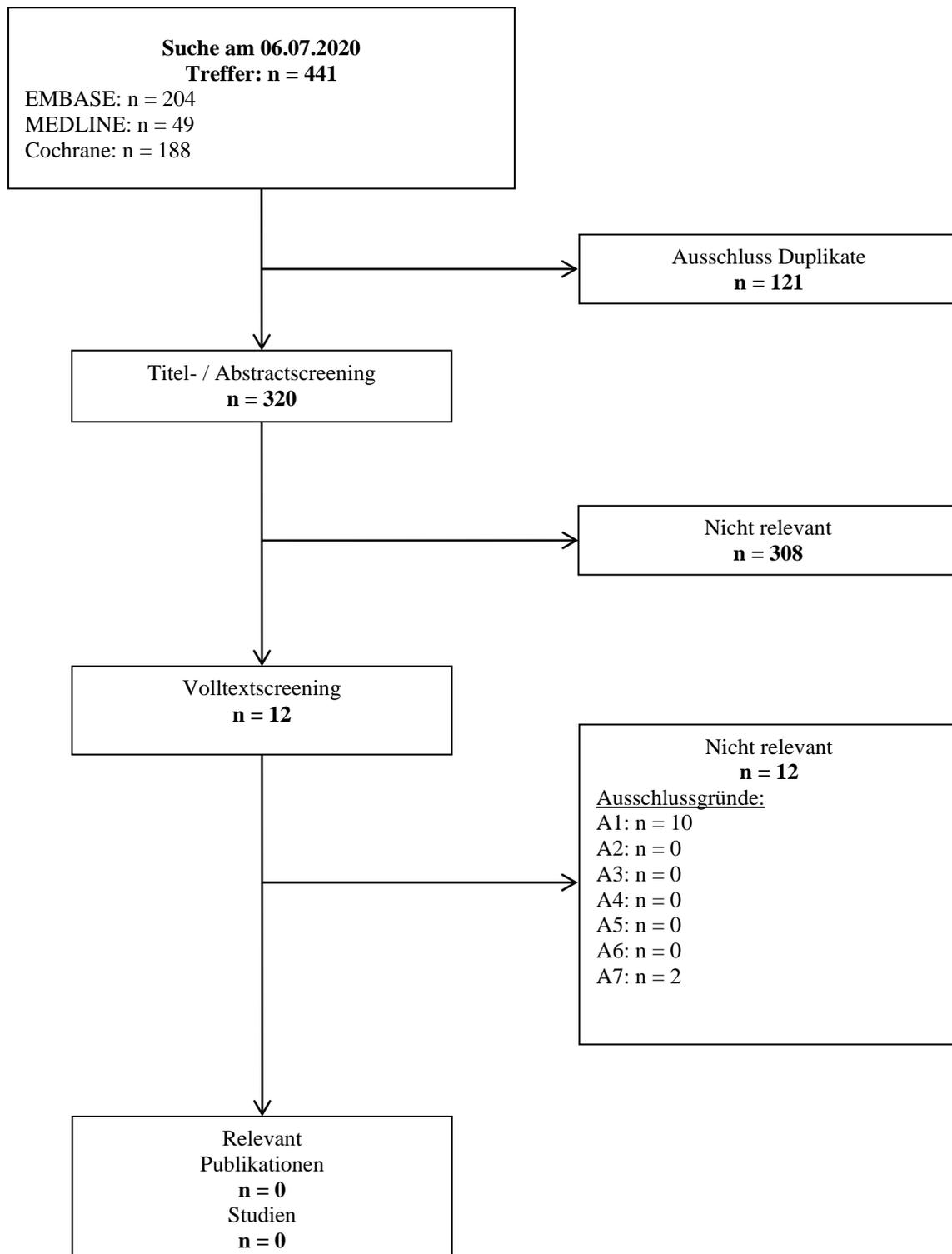


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM SOF/VEL bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren

Es konnte keine Publikation einer RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von SOF/VEL in der Population der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg relevant ist.

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 4-4) 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 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-6 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 Angaben in der Tabelle 4-6 haben den Stand vom 6. und 8. Juli 2020. In der Studienregistersuche konnte keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von SOF/VEL in der Population der Kinder (6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg) oder der Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) 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 4-4) 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 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Da keine RCT identifiziert werden konnte (Liste der Studien des pU, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche), die für die Bewertung von SOF/VEL in der Population der Kinder (6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg) oder der Population der Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) relevant ist, wurden die Suchen auf der Internetseite des G-BA für diesen Abschnitt nicht durchgeführt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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.

Nicht zutreffend.

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 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<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.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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
Nicht zutreffend						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				

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.

Nicht zutreffend.

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 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-14: 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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²⁶

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.

¹⁶ unbesetzt

- 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.
- 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 4-17 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-18 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 4-18: 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						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend						
k.A.: keine Angabe.						

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.

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene 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 4-20: 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 4-21: 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 4-22: 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 4-23: 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 4.3.1.3.2.

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 4-24: 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 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene 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 4-26: 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 4-27: 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 4.3.1.3.2.

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 4-28: 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
G342-1143 ^a	Ja	Ja	Abgeschlossen	<u>PK-Lead-in-Phase</u> ≤28 Tage Screening 7 Tage PK <u>Behandlungsphase</u> ≤28 Tage Screening 12 Wochen Behandlung 24 Wochen Nachbehandlung <u>Long-term Follow-up</u> 5 Jahre, im Rahmen einer separaten Studie (GS-US-334-1113)	Kohorte 1 (Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren): SOF/VEL 400/100 mg (Gesamtdosis) einmal täglich orale Einnahme für 12 Wochen Kohorte 2 (Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren): SOF/VEL 200/50 mg (Gesamtdosis) einmal täglich orale Einnahme für 12 Wochen
<p>a: In der Studie G342-1143 ist sowohl die Population der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren als auch die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren enthalten. Da für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wurde für diese Population auf eine Suche nach weiterer Evidenz verzichtet. Die Ergebnisse der Studie G342-1143 für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren werden im Folgenden deskriptiv dargestellt. Für die Population der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg werden die Ergebnisse der Studie G342-1143 zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>PK: Pharmakokinetik; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-28 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 4-28 haben den Stand vom 24. Juli 2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-28 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: 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.

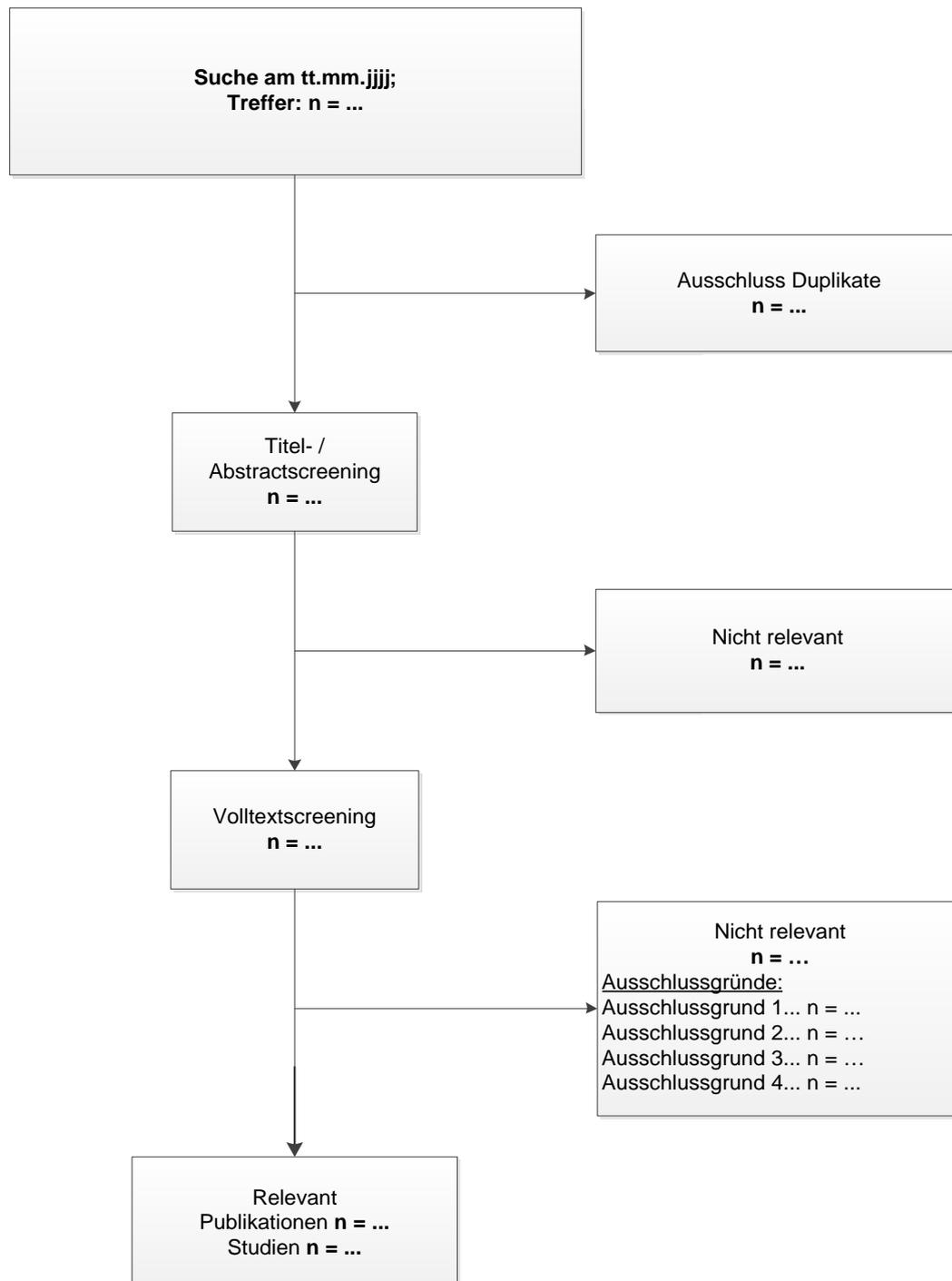


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM SOF/VEL wurde am 17. Juli 2020 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 2.421 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

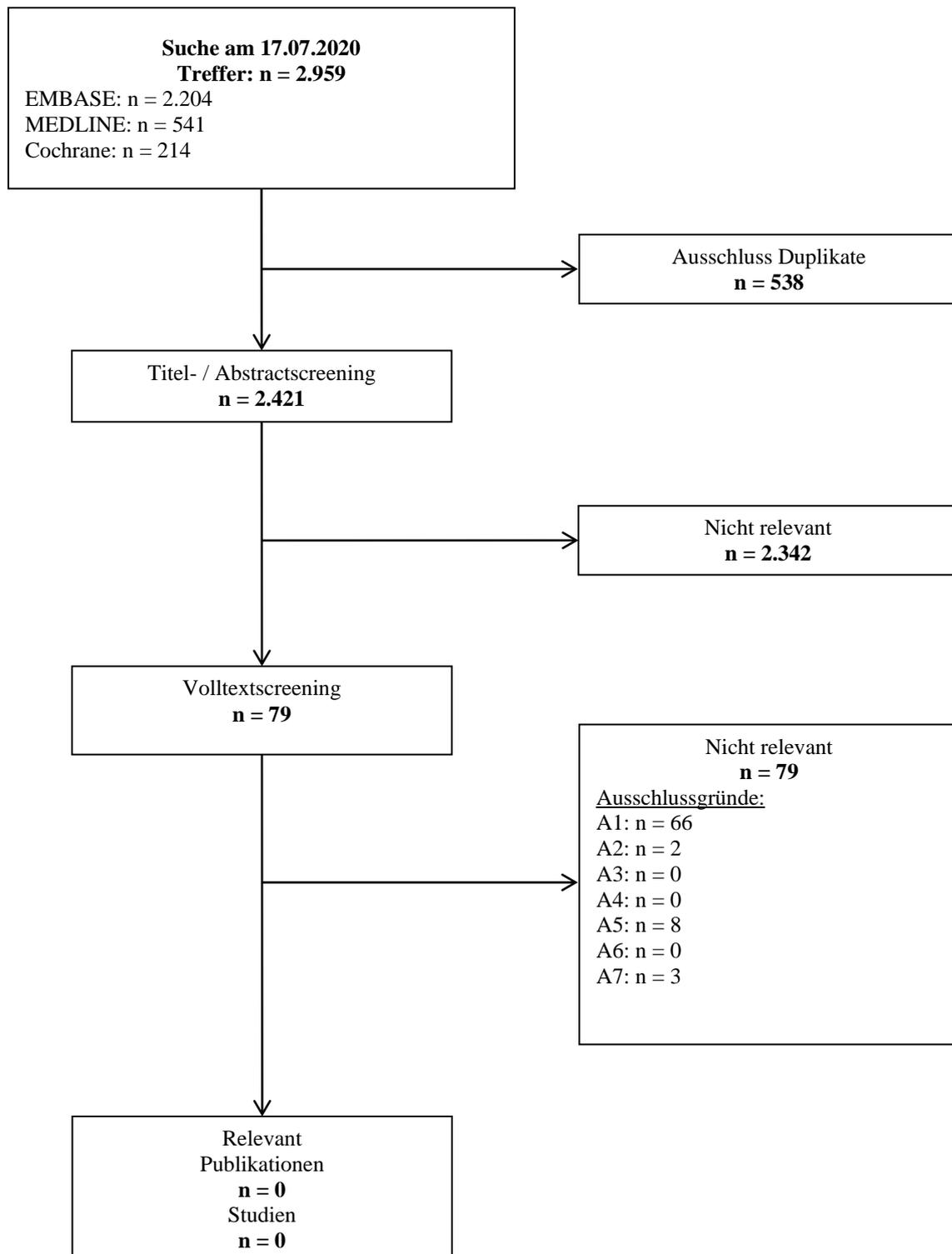


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM SOF/VEL bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren

Es konnte keine Publikation zu einer Studie identifiziert werden, die für die Bewertung von SOF/VEL in der Population der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg relevant ist.

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 4-28) 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 4-30: 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)
G342-1143 ^b	ClinicalTrials.gov [43] EU-CTR [44] WHO-ICTRP [45]	Ja	Nein	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.

b: In der Studie G342-1143 ist sowohl die Population der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren als auch die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren enthalten. Da für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wurde für diese Population auf eine Suche nach weiterer Evidenz verzichtet. Die Ergebnisse der Studie G342-1143 für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren werden im Folgenden deskriptiv dargestellt. Für die Population der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg werden die Ergebnisse der Studie G342-1143 zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen.

EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 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 4-30 haben den Stand vom 6. und 8. Juli 2020. In der Studienregistersuche konnte die Studie G342-1143 identifiziert werden, die für die Bewertung von SOF/VEL in der Population der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg relevant ist.

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 4-28) 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 4-31: 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)
G342-1143 ^b	Nicht zutreffend	Ja	Nein	Ja

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

b: In der Studie G342-1143 ist sowohl die Population der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren als auch die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren enthalten. Da für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wurde für diese Population auf eine Suche nach weiterer Evidenz verzichtet. Die Ergebnisse der Studie G342-1143 für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren werden im Folgenden deskriptiv dargestellt. Für die Population der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg werden die Ergebnisse der Studie G342-1143 zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 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 pU, der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert wurden. Es konnten keine relevanten Quellen (Daten zu Studienmethodik oder -ergebnissen) zur Studie G342-1143 identifiziert werden, die für die Bewertung von SOF/VEL in der Teilpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg relevant sind.

Die Angaben in der Tabelle 4-31 haben den Stand vom 17. Juli 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 4-32: Studienpool – Studien mit dem zbAM

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (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])
G342-1143 ^e	Ja	Ja	Nein	Ja [30-32]	Ja [43-45]	Nein

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 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

e: In der Studie G342-1143 ist sowohl die Population der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren als auch die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren enthalten. Da für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren kein Zusatznutzen abgeleitet wird, wurde für diese Population auf eine Suche nach weiterer Evidenz verzichtet. Die Ergebnisse der Studie G342-1143 für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren werden im Folgenden deskriptiv dargestellt. Für die Population der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg werden die Ergebnisse der Studie G342-1143 zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

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.

Tabelle 4-33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien –weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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
G342-1143	Nicht-randomisiert, offen, international, multizentrisch, Phase II	<p><u>Kohorte 1:</u> Jugendliche (12 bis <18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion^{a1}</p> <p><u>Kohorte 2:</u> Kinder (6 bis <12 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion^{a2}</p>	<p>SOF/VEL</p> <p><u>Kohorte 1:</u> N=102^b</p> <p><u>Kohorte 2:</u> N=73^b</p>	<p><u>PK-Lead-in-Phase</u>^c ≤28 Tage Screening 7 Tage PK</p> <p><u>Behandlungsphase</u> ≤28 Tage Screening 12 Wochen Behandlung 24 Wochen Nachbehandlung</p> <p><u>Long-term Follow-up</u> 5 Jahre, im Rahmen einer separaten Studie^d (GS-US-334-1113)</p>	Vereinigte Staaten von Amerika, Italien, Vereinigtes Königreich und Belgien Januar 2017 – April 2019	<p><u>PK-Lead-in-Phase</u> AUC_{tau} von VEL, SOF und SOF-Metabolit GS 331007</p> <p>antivirale Aktivität; UE die zum Studienabbruch führen</p> <p><u>Behandlungsphase</u> UE</p> <p>Prozentsatz der Teilnehmer mit SVR 12 Wochen nach Therapiestopp; Prozentsatz der Teilnehmer mit HCV-RNA <LLOQ; Prozentsatz der Teilnehmer mit virologischem Versagen; Virusresistenz gegen SOF und/oder VEL; HCV-RNA-Veränderung; Lebensqualität (PedsQL™); Wachstums- und Entwicklung (Größe, Gewicht, Tanner Stage Assessment, Größe der Eltern und Knochenalter); Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit</p>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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
<p>a1: Eingeschlossen wurden Patienten vom HCV-GT 1, 2, 3, 4, und 6. a2: Eingeschlossen wurden Patienten vom HCV-GT 1, 2, 3, und 4. b: Zahl der eingeschlossenen Patienten c: Die PK-Lead-in-Phase umfasste nur einen Teil der Patienten (geplant für ≥ 17 Patienten pro Kohorte). d: Ausschließlich Patienten, die keine andere anti-HCV-Therapie initiieren.</p> <p>AUC_{tau}: Area Under the Plasma/Serum Concentration versus Time Curve Over the Dosing Interval; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; LLOQ: Untere Quantifizierungsgrenze; N: Anzahl der Patienten; PedsQLTM: Pediatric Quality of Life Inventory V4.0 Short Form (SF15); PK: Pharmakokinetik; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir</p>						

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen –weitere Untersuchungen mit dem zbAM

G342-1143	Intervention
Kohorte 1 (12 bis <18 Jahre)^a	
PK-Lead-in-Phase	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL 400/100 mg bzw. 2 x 200/50 mg einmal täglich oral für 7 Tage • Bei Schluckunfähigkeit^b: SOF/VEL 400/100 mg Granulat (8 x 50/12,5 mg Beutel) • PK-Evaluation an Tag 7
Behandlungsphase	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL 400/100 mg bzw. 2 x 200/50 mg einmal täglich oral für 12 Wochen • Bei Schluckunfähigkeit^b: SOF/VEL 400/100 mg Granulat (8 x 50/12,5 mg Beutel) • Screening Zeiten: Tag 1, Woche 1, 4, 8 und 12 während der Behandlungsphase und Woche 4, 12, 24 nach der Behandlungsphase (Post-Behandlung)
Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre)^c	
PK-Lead-in-Phase	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL 200/50 mg einmal täglich oral für 7 Tage • Bei Schluckunfähigkeit^b: SOF/VEL 200/50 mg Granulat (4 x 50/12,5-mg Beutel) • PK-Evaluation an Tag 7
Behandlungsphase	<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL 200/50 mg einmal täglich oral für 12 Wochen • Bei Schluckunfähigkeit^b: SOF/VEL 200/50 mg Granulat (4 x 50/12,5 mg Beutel) • Screening Zeiten: Tag 1, Woche 1, 4, 8 und 12 während der Behandlungsphase und Woche 4, 12, 24 nach der Behandlungsphase (Post-Behandlung)
<p>a: Die Jugendlichen in Kohorte 1 wiesen ein Gewicht von 21,5 kg bis 146,5 kg auf. Patienten mit einem Gewicht von 17 bis <30 kg sollten laut Fachinformation SOF/VEL mit einer Dosis von 200/50 mg täglich erhalten, in der Studie G432-1143, Kohorte 1, erhielten sie jedoch eine Dosis von 400/100 mg. Da jedoch lediglich zwei Patienten nicht die fachinformationskonforme Dosierung erhielten, wird im Weiteren auf eine Unterteilung nach Gewicht verzichtet.</p> <p>b: Beim Screening an Tag 1 erhielten die jugendlichen und pädiatrischen Patienten eine Placebo-Tablette, um die Schluckfähigkeit zu überprüfen. Konnten sie die Placebo-Tabletten nicht schlucken, erhielten sie während der Studienphase SOF/VEL als Granulat.</p> <p>c: Die Kinder in Kohorte 2 wiesen ein Gewicht von 18,4 kg bis 77,9 kg auf. Patienten mit einem Gewicht ≥ 30 kg sollten laut Fachinformation SOF/VEL mit einer Dosis von 400/100 mg täglich erhalten, jedoch erhielten 38,4% der Kinder mit einem Gewicht von ≥ 30 kg in der Studie G432-1143 lediglich eine Dosis von 200/50 mg (siehe Erläuterung in Abschnitt Studiendesign). Daher wird im Folgenden für die Kohorte 2 neben der Gesamtpopulation auch die Zulassungspopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht dargestellt.</p> <p>PK: Pharmakokinetik; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir</p>	

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen –weitere Untersuchungen mit dem zbAM

	Gesamtpopulation		Zulassungspopulation
	Kohorte 1 (12 bis <18 Jahre)	Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre)	Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre; 17 bis <30 kg Körpergewicht)
	SOF/VEL (400/100 mg) 12 Wochen (N=102)	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Wochen (N=73)	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Wochen (N=45)
G342-1143			
Alter (Jahre)			
Median	15	8	7
Min; Max	12; 17	6; 11	6; 11
Geschlecht			
Männlich	50 (49,0%)	35 (47,9%)	23 (51,1%)
Weiblich	52 (51,0%)	38 (52,1%)	22 (48,9%)
Abstammung			
Weiß	74 (72,5%)	66 (90,4%)	43 (95,6%)
Schwarz oder afroamerikanisch	9 (8,8%)	4 (5,5%)	1 (2,2%)
Andere	5 (4,9%)	2 (2,7%)	1 (2,2%)
Asiatisch	11 (10,8%)	1 (1,4%)	0
Hawaiianisch oder Pazifikinsulaner	0	0	0
Indianisch oder alaskisch	2 (2,0%)	0	0
Nicht angegeben	1 (1,0%)	0	0
Ethnie			
Hispanisch oder latino	14 (13,7%)	7 (9,6%)	5 (11,1%)
Nicht-hispanisch oder -latino	83 (81,4%)	64 (87,7%)	38 (84,4%)
Nicht angegeben	5 (4,9%)	2 (2,7%)	2 (4,4%)
Region			
US	77 (75,5%)	57 (78,1%)	34 (75,6%)
Non-US	25 (24,5%)	16 (21,9%)	11 (24,4%)
Baseline Gewicht (kg)			
Median	56,9	26,7	24,2
Min; Max	21,5; 146,5	18,4; 77,9	18,4; 29,2
Baseline Größe (cm)			
Median	161,8	127,2	123,2
Min; Max	129,0; 187,5	106,8; 158,9	106,8; 138,5

G342-1143	Gesamtpopulation		Zulassungspopulation
	Kohorte 1 (12 bis <18 Jahre)	Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre)	Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre; 17 bis <30 kg Körper- gewicht)
	SOF/VEL (400/100 mg) 12 Wochen (N=102)	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Wochen (N=73)	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Wochen (N=45)
Baseline BMI (kg/m ²)			
Median	21,1	16,8	15,7
Min; Max	12,9; 48,9	12,8; 30,9	12,8; 19,1
HCV-(Sub-)GT			
GT 1	77 (75,5%)	56 (76,7%)	36 (80,0%)
GT 1a	57 (55,9%)	47 (64,4%)	30 (66,7%)
GT 1b	20 (19,6%)	9 (12,3%)	6 (13,3%)
GT 2	5 (4,9%)	2 (2,7%)	1 (2,2%)
GT 2a	1 (1,0%)	0	0
GT 2b	3 (2,9%)	2 (2,7%)	1 (2,2%)
GT 2c	1 (1,0%)	0	0
GT 3	12 (11,8%)	11 (15,1%)	6 (13,3%)
GT 3a	12 (11,8%)	11 (15,1%)	6 (13,3%)
GT 4	2 (2,0%)	4 (5,5%)	2 (4,4%)
GT 4a	2 (2,0%)	2 (2,7%)	1 (2,2%)
GT 4d	0	1 (1,4%)	0
GT 4p	0	1 (1,4%)	1 (2,2%)
GT 6	6 (5,9%)	0	0
GT 6a	3 (2,9%)	0	0
GT 6e	1 (1,0%)	0	0
GT 6n	2 (2,0%)	0	0
Zirrhose (kompensiert)			
Nein	40 (39,2%)	31 (42,5%)	20 (44,4%)
Ja	0	0	0
Nicht bestimmt	62 (60,8%)	42 (57,5%)	25 (55,6%)
IL28B-GT			
CC	28 (27,5%)	22 (30,1%)	15 (33,3%)
Non-CC	74 (72,5%)	50 (68,5%)	30 (66,7%)
CT	55 (53,9%)	36 (49,3%)	23 (51,1%)
TT	19 (18,6%)	14 (19,2%)	7 (15,6%)
Fehlend	0	1 (1,4%)	0

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

	Gesamtpopulation		Zulassungspopulation
	Kohorte 1 (12 bis <18 Jahre)	Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre)	Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre; 17 bis <30 kg Körpergewicht)
G342-1143	SOF/VEL (400/100 mg) 12 Wochen (N=102)	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Wochen (N=73)	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Wochen (N=45)
Baseline HCV-RNA (kategorial)			
<800.000 I.E./mL	43 (42,2%)	38 (52,1%)	24 (53,3%)
≥800.000 I.E./mL	59 (57,8%)	35 (47,9%)	21 (46,7%)
Baseline HCV-RNA (log10 I.E./mL)			
Median	6,1	5,9	5,8
Min; Max	4,9; 7,1	3,7; 7,2	3,7; 7,0
Baseline log10 HCV-RNA (kategorial)			
<6 log10 I.E./mL	45 (44,1%)	42 (57,5%)	28 (62,2%)
≥6 log10 I.E./mL	57 (55,9%)	31 (42,5%)	17 (37,8%)
Baseline ALT (U/L)			
Median	33	45	43
Min; Max	13; 304	17; 297	20; 168
Baseline ALT (kategorial)			
≤1,5×ULN	82 (80,4%)	47 (64,4%)	31 (68,9%)
>1,5×ULN	20 (19,6%)	26 (35,6%)	14 (31,1%)
eGFR nach der Schwartz-Formel (mL/min/1,73 m ²)			
Median	157,4	155,9	150,7
Min; Max	115,8; 247,8	119,2; 216,7	119,2; 216,7
Vorhergehende HCV-Therapie			
Therapienaiv	80 (78,4%)	69 (94,5%)	43 (95,6%)
Therapieerfahren	22 (21,6%)	4 (5,5%)	2 (4,4%)
Ansprechen auf die vorhergehende Therapie			
Nonresponder	17/22 (77,3%)	1/4 (25,0%)	1/2 (50,0%)
Relapser/Breakthrough	4/22 (18,2%)	3/4 (75,0%)	1/2 (50,0%)
Unbekannt	1/22 (4,5%)	0	0
Transmissionsweg			
Vertikale Übertragung	91 (89,2%)	69 (94,5%)	41 (91,1%)

G342-1143	Gesamtpopulation		Zulassungspopulation
	Kohorte 1 (12 bis <18 Jahre)	Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre)	Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre; 17 bis <30 kg Körpergewicht)
	SOF/VEL (400/100 mg) 12 Wochen (N=102)	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Wochen (N=73)	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Wochen (N=45)
Unbekannt	7 (6,9%)	1 (1,4%)	0
Bluttransfusion	1 (1,0%)	0	0
Bluttransfusion + kontaminierte Nadel einschließlich nosokomialer Infektion + Chirurgie/Operation	1 (1,0%)	0	0
Kontakt mit HCV-Infizierten	1 (1,0%)	3 (4,1%)	3 (6,7%)
Andere	1 (1,0%)	0	1 (2,2%)
Knochenalter (Jahre)			
Median	15,5	7,8	7,0
Min; Max	10,0; 19,0	4,5; 12,5	4,5; 11,5
Tanner-Stadien:			
Schambehaarung (männlich und weiblich)			
Stadium 1	6 (5,9%)	62 (84,9%)	44 (97,8%)
Stadium 2	6 (5,9%)	7 (9,6%)	0
Stadium 3	19 (18,6%)	3 (4,1%)	0
Stadium 4	30 (29,4%)	0	0
Stadium 5	41 (40,2%)	0	0
Fehlend	0	1 (1,4%)	1 (2,2%)
Weibliche Brust			
Stadium 1	1/52 (1,9%)	29/38 (76,3%)	21/22 (95,5%)
Stadium 2	5/52 (9,6%)	6/38 (15,8%)	1/22 (4,5%)
Stadium 3	6/52 (11,5%)	3/38 (7,9%)	0
Stadium 4	17/52 (32,7%)	0	0
Stadium 5	23/52 (44,2%)	0	0

G342-1143	Gesamtpopulation		Zulassungspopulation
	Kohorte 1 (12 bis <18 Jahre)	Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre)	Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre; 17 bis <30 kg Körpergewicht)
	SOF/VEL (400/100 mg) 12 Wochen (N=102)	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Wochen (N=73)	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Wochen (N=45)
Männliche Genitalien			
Stadium 1	4/50 (8,0%)	31/35 (88,6%)	22/23 (95,7%)
Stadium 2	3/50 (6,0%)	2/35 (5,7%)	0
Stadium 3	8/50 (16,0%)	1/35 (2,9%)	0
Stadium 4	16/50 (32,0%)	0	0
Stadium 5	19/50 (38,0%)	0	0
Fehlend	0	1/35 (2,9%)	1/23 (4,3%)
Quellen:			
Gesamtpopulation: GS-US-342-1143 Finale Auswertungen Gesamtpopulation, Table 15.8.3.2			
Zulassungspopulation: GS-US-342-1143 Finale Auswertungen Zulassungspopulation, Table 10686.1			
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; N: Anzahl der Patienten; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; U: Unit; ULN: Oberer Normwert; VEL: Velpatasvir			

Studiendesign

Die Studie G342-1143 ist eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende, offene, multizentrische klinische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von SOF/VEL bei Kindern und Jugendlichen mit einer chronischen HCV-Infektion im Alter von 3 bis <18 Jahren. Die Studie besteht aus Kohorte 1 (Jugendliche von 12 bis <18 Jahren), Kohorte 2 (Kinder von 6 bis <12 Jahren) und Kohorte 3 (Kinder von 3 bis <6 Jahren). Die Studie setzt sich zusammen aus einer siebentägigen PK-Lead-in-Phase und einer 12-wöchigen Behandlungsphase.

Im Rahmen dieses Dossiers zur Zulassungserweiterung auf Kinder und Jugendliche von 6 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 17 kg werden entsprechend die Kohorten 1 und 2 untersucht:

Jugendliche in Kohorte 1 erhielten einmal täglich SOF/VEL in einer Fixdosiskombination von 400/100 mg, verabreicht als Tabletten (1 x 400/100 mg oder 2 x 200/50 mg) oder als Granulat (8 x 50/12,5 mg Beutel) bei Schluckunfähigkeit.

Kinder in Kohorte 2 erhielten einmal täglich SOF/VEL in einer Fixdosiskombination von 200/50 mg, verabreicht als Tabletten (1 x 200/50 mg) oder als Granulat (4 x 50/12,5 mg Beutel) bei Schluckunfähigkeit, die PK-Evaluation erfolgte jeweils an Tag 7.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Dosierung in der Zulassungsstudie G342-1143 zunächst ausschließlich altersadaptiert und nicht körperlsgewichtsadaptiert vorgenommen wurde²⁷. Die zusätzliche Implementierung einer körperlsgewichtsadaptierten Dosierung mit Cut-Offs bei ≥ 17 kg und < 30 kg für die niedrige Dosierung von 200/50 mg täglich wurde erst im Verlauf des Zulassungsverfahrens vorgenommen. Entsprechend führt die nachträgliche Implementierung einer körperlsgewichtsadaptierten Dosierung dazu, dass jugendliche Patienten in Kohorte 1, die die adulte Formulierung von 400/100 mg eingenommen haben, potenziell zu hoch dosiert behandelt wurden, während pädiatrische Patienten in Kohorte 2, die die pädiatrische Formulierung von 200/50 mg eingenommen haben potenziell zu niedrig dosiert behandelt wurden.

Da in Kohorte 1 nur zwei Patienten nicht zulassungskonform behandelt wurden, wird auf die separate Darstellung der zulassungskonform behandelten Population verzichtet. Für die Kohorte 2 wird im vorliegenden Dossier sowohl die zulassungskonforme Teilpopulation der Kinder von 6 bis < 12 Jahre mit 17 bis < 30 kg Körpergewicht (im Weiteren als Zulassungspopulation bezeichnet) als auch ergänzend die Gesamtpopulation betrachtet.

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 102 Patienten in Kohorte 1 und 73 Patienten in Kohorte 2 eingeschlossen, die Zulassungspopulation der Kohorte 2 umfasst 45 Patienten. Die meisten Patienten waren therapienaiv (Kohorte 1: 78,4%; Kohorte 2: 94,5%; Zulassungspopulation Kohorte 2: 95,6%).

Das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen (Kohorte 1: 49,0% männlich, 51,0% weiblich; Kohorte 2: 47,9% männlich, 52,1% weiblich; Zulassungspopulation Kohorte 2: 51,1% männlich, 48,9% weiblich). Die meisten Patienten waren weiß (Kohorte 1: 72,5%; Kohorte 2: 90,4%; Zulassungspopulation Kohorte 2: 95,6%) und nicht-hispanisch oder -latino (Kohorte 1: 81,4%; Kohorte 2: 87,7%; Zulassungspopulation Kohorte 2: 84,4%). Das mediane Gewicht betrug in Kohorte 1 56,9 kg, die mediane Größe war 161,8 cm und das mediane Knochenalter betrug 15,5 Jahre. In Kohorte 2 war das mediane Gewicht 26,7 kg, die mediane Größe war 127,2 cm und das mediane Knochenalter 7,8 Jahre. In der Zulassungspopulation der Kohorte 2 war das mediane Gewicht 24,2 kg, die mediane Größe war 123,2 cm und das mediane Knochenalter 7,0 Jahre.

Der überwiegende Teil der Patienten hatte eine HCV-Infektion vom GT 1 (Kohorte 1: 75,5%; Kohorte 2: 76,7%; Zulassungspopulation Kohorte 2: 80,0%) bzw. GT 3 (Kohorte 1: 11,8%; Kohorte 2: 15,1%; Zulassungspopulation Kohorte 2: 13,3%), der Anteil der Patienten mit einem HCV-RNA-Wert ≥ 800.000 I.E./mL betrug 57,8% in Kohorte 1, 47,9% in Kohorte 2 und 46,7% in der Zulassungspopulation der Kohorte 2. Zu Studienbeginn betrug die mediane eGFR der Patienten in Kohorte 1 157,4 mL/min/1,73 m², in Kohorte 2 155,9 mL/min/1,73 m² und in der Zulassungspopulation der Kohorte 2 150,7 mL/min/1,73 m².

²⁷ Für die Kohorte 2 (Kinder 6 bis < 12 Jahre) wurde ein Cut-off bei 17 kg vorübergehend aufgenommen (Protokoll Amendment 3), final jedoch nicht integriert.

Die meisten Patienten (Kohorte 1: 89,2%; Kohorte 2: 94,5%; Zulassungspopulation Kohorte 2: 91,1%) hatten sich durch eine vertikale Übertragung infiziert.

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 Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren mit 0,63 zwar höher als bei den männlichen Jugendlichen mit 0,42, 2018, respektive 2019 lag sie aber bei den männlichen Jugendlichen wiederum höher (0,51, respektive 0,39) als bei den weiblichen (0,46, respektive 0,27). Dies gilt ebenfalls für die Population der Kinder: Im Jahr 2017 und 2019 war die Inzidenz bei weiblichen Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren mit 0,19 respektive 0,09 zwar doppelt so hoch wie bei den männlichen Kindern mit 0,09 respektive 0,04, 2018 lag sie aber bei den männlichen Kindern mehr als 3x so hoch (0,26) wie bei den weiblichen (0,09) [46].

In der Studie G342-1143 waren sowohl die Anteile der weiblichen und männlichen Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) mit 51,0% und 49,0% als auch die der Kinder (6 bis <12 Jahre) mit 52,1% und 47,9% und insbesondere der Zulassungspopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht mit 48,9% und 51,1% 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 Jugendlichen und Kindern die vertikale Transmission, bei Jugendlichen können zudem der i.v. Drogengebrauch und Sexualkontakte eine Rolle spielen [4]. Der Hauptübertragungsweg in der Studie G342-1143 war in beiden Kohorten und demnach auch in der Zulassungspopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht die vertikale Infektion und steht somit in Einklang mit dem in Deutschland relevanten Übertragungsweg für die Populationen der Jugendlichen und Kinder.

Entsprechend den Bevölkerungsanteilen in Deutschland war der überwiegende Anteil der Patienten der Studie G342-1143 weiß.

Zusammenfassend ist daher von einer Übertragbarkeit der Studiendaten der Studie G342-1143 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 4-36: 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			
G342-1143 Kohorte 1 und 2	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nein	Nein	Ja	Ja	Keine Angabe ^a
<p>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</p>							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie G342-1143 handelte 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 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 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Mortalität	Morbidität SVR12	UE	Gesundheitsbezogene Lebensqualität PedsQL ^{b,c}
G342-1143 Kohorte 1 und Kohorte 2	Ja ^a	Ja	Ja	Ja
a: Im Rahmen der UE b: PedsQL™ Pediatric Quality of Life Inventory V4.0 Short Form (SF15) c: In den aktuellen Interimsberichten noch nicht enthalten, jedoch liegen die finalen Auswertungen bereits vor. PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; 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 4-38: Operationalisierung des Endpunktes SVR12 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
G342-1143 Kohorte 1 und 2	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 4-39: 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
G342-1143 Kohorte 1 und Kohorte 2	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 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, 21-29]. 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 42 der 45 Patienten der Zulassungspopulation sowie für 97 der 102 Patienten der Gesamtpopulation von Kohorte 1 bzw. 68 der 73 Patienten der Gesamtpopulation von Kohorte 2 vor, somit ist das ITT-Prinzip nicht verletzt. Für Patienten, bei denen kein SVR12-Wert vorlag, wurde dieser imputiert. 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 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 1, Gesamtpopulation)

G342-1143 Kohorte 1	Gesamtpopulation (12 bis <18 Jahre)		
	SOF/VEL (400/100 mg) 12 Wochen		
	Gesamt (N=102)	GT 1,4,5,6 (N=85)	GT 2,3 (N=17)
SVR12			
n (%)	97 (95,1)	80 (94,1)	17 (100,0)
Quelle: GS-US-342-1143 Finale Auswertungen Gesamtpopulation, Table 15.9.4 GT: Genotyp; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; VEL: Velpatasvir			

In der Gesamtpopulation der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren (Kohorte 1) lag der Anteil der Patienten, die 12 Wochen nach Therapieende SVR zeigten, bei 95,1%, darunter 94,1% der Patienten mit HCV-GT 1, 4, 5 und 6 sowie 100% der Patienten mit HCV-GT 2 und 3. Folgende fünf Patienten erreichten SVR12 nicht:

- Relapse: Eine Patientin (17 Jahre) brach an Tag 29 die Einnahme der Studienmedikation aufgrund einer Schwangerschaft ab und hatte daraufhin einen Relapse.
- Lost-to-follow-up: Vier Patienten waren lost-to-follow-up und hatten keine Untersuchung zur Follow-up-Woche 12.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 2, Gesamtpopulation und Zulassungspopulation)

G342-1143 Kohorte 2	Gesamtpopulation (6 bis <12 Jahre)			Zulassungspopulation (6 bis <12 Jahre; 17 bis <30 kg Körpergewicht)		
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Wochen			SOF/VEL (200/50 mg) 12 Wochen		
	Gesamt (N=73)	GT 1,4,5,6 (N=60)	GT 2,3 (N=13)	Gesamt (N=45)	GT 1,4,5,6 (N=38)	GT 2,3 (N=7)
SVR12						
n (%)	68 (93,2%)	56 (93,3%)	12 (92,3%)	42 (93,3%)	36 (94,7%)	6 (85,7%)
Quellen: Gesamtpopulation: GS-US-342-1143 Finale Auswertungen Gesamtpopulation, Table 15.9.4 Zulassungspopulation: GS-US-342-1143 Finale Auswertungen Zulassungspopulation, Table 10686.2 GT: Genotyp; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; VEL: Velpatasvir						

In der Zulassungspopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht (Kohorte 2) lag der Anteil an Patienten, die 12 Wochen nach Therapie SVR zeigten, bei 93,3%. Folgende drei Patienten erreichten SVR12 nicht:

- Abbruch aufgrund von UE: Bei einer Patientin (8 Jahre) wurde die Einnahme der Studienmedikation aufgrund eines UE (Ausspucken der Studienmedikation) an Tag 7 abgebrochen.
- Lost-to-follow-up: Zwei Patienten waren lost-to-follow-up und hatten keine Untersuchung zur Follow-up-Woche 12.

In der Gesamtpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren (Kohorte 2) zeigten sich konsistente Ergebnisse (SVR12: 93,2%).

Zwei Patienten aus der nicht-zulassungskonformen Population erreichten SVR12 nicht:

- Nonresponse: Eine Patientin (10 Jahre) sprach nicht auf die Behandlung an, worauf die Studienmedikation abgebrochen wurde. Die Patientin hatte ein Körpergewicht von 35,1 kg und wurde damit nicht zulassungskonform behandelt.
- Ermessen des Prüfarztes: Bei einem weiteren Patienten (6 Jahre) wurde die Studienmedikation nach Ermessen des Prüfarztes abgesetzt. Der Patient hatte ein Körpergewicht von 34,7 kg und wurde damit nicht zulassungskonform behandelt.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Gemäß Abschnitt 4.3.2.3.2.1 ist eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der Studie G342-1143 sowohl mit der Teilpopulation der chronisch HCV-infizierten Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) als auch mit der Teilpopulation der chronisch HCV-infizierten Kinder (6 bis <12 Jahre) und insbesondere mit der Zulassungspopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht in Deutschland gegeben. Die Erhebung der SVR12 ist gemäß Leitlinien der primäre Endpunkt in Studien bei HCV-infizierten Patienten [4, 33, 34]. 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 4-42: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
G342-1143 Kohorte 1 und 2	Anzahl/Anteil der Patienten mit bestimmten UE, die während der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden folgende UE berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate SUE • Gesamtrate 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 102 Jugendlichen bzw. 73 Kindern in den Gesamtpopulationen (Kohorte 1 und 2) und 45 Kindern in der Zulassungspopulation (Kohorte 2), die 12 Wochen behandelt wurden (SOF/VEL), werden also UE dargestellt, die bei mindestens 10, 7 bzw. 5 Patienten aufgetreten sind. • UE Grad ≥ 3 und SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5% der Patienten aufgetreten sind oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten aufgetreten sind. Bei insgesamt 102 Jugendlichen bzw. 73 Kindern in den Gesamtpopulationen (Kohorte 1 und 2) und 45 Kindern in der Zulassungspopulation (Kohorte 2), die 12 Wochen behandelt wurden (SOF/VEL), werden also UE Grad ≥ 3 und SUE dargestellt, die bei mindestens 5, 4 bzw. 3 Patienten aufgetreten sind. • Abbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT • Weitere UE von Interesse^a: <ul style="list-style-type: none"> ○ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) ○ Psychiatrische Erkrankungen (SOC) ○ Anämie (PT) ○ Exanthem (Rash) (PT)
<p>a: UE von Interesse waren in der relevanten Studie nicht präspezifiziert. Unter UE von Interesse wurden aus Gründen der Konsistenz und Vergleichbarkeit die UE dargestellt, die auch bereits in den Dossiers für jugendliche Patienten zu SOF und LDV/SOF als UE von Interesse definiert und dargestellt wurden [14, 15]. Damit wird auch das im SOF/VEL Erwachsenen-Dossier dargestellte UE von speziellem Interesse (PT Anämie) abgedeckt [37].</p> <p>PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir</p>	

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 4-43: 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
G342-1143 Kohorte 1 und 2	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 [47].

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle in die Studie 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.

Es gibt keine Hinweise, dass der HCV-GT das Sicherheitsprofil der DAA beeinflusst; es wird also nicht davon ausgegangen, dass es bei Patienten mit unterschiedlichen HCV-GT zu Unterschieden im Auftreten von UE kommt. Daher werden im Folgenden die UE für Patienten der Zulassungspopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht (Kohorte 2) sowie der Gesamtpopulationen der Kohorten 1 und 2 insgesamt dargestellt und auf eine zusätzliche Darstellung getrennt nach HCV-GT verzichtet.

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 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 1, Gesamtpopulation)

G342-1143 Kohorte 1	Gesamtpopulation (12 bis <18 Jahre) SOF/VEL (400/100 mg) 12 Wochen (N=102)
Gesamtrate UE	77 (75,5%)
Gesamtrate SUE	2 (2,0%)
Gesamtrate Abbrüche aufgrund von UE	0
Gesamtrate UE Grad ≥ 3	2 (2,0%)
Tod	0
UE nach SOC und PT	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	41 (40,2%)
Übelkeit (PT)	17 (16,7%)
Oberbauchschmerzen (PT)	10 (9,8%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	28 (27,5%)
Fatigue (PT)	22 (21,6%)
Fieber (PT)	10 (9,8%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	25 (24,5%)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	35 (34,3%)
Kopfschmerzen (PT)	30 (29,4%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	19 (18,6%)
Husten (PT)	10 (9,8%)
Weitere UE von Interesse	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	25 (24,5%)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	9 (8,8%)
Anämie (PT)	1 (1,0%)
Exanthem (Rash) (PT)	0
Quelle: GS-US-342-1143 Finale Auswertungen Gesamtpopulation, Table 15.11.2.1.1 und 15.11.2.1.2	
N: Anzahl der Patienten; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir	

In der Gesamtpopulation der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren (Kohorte 1) trat bei 75,5% der Patienten mindestens ein UE auf. Zwei Patienten (2,0%) berichteten UE, die als schwerwiegend und als Grad ≥ 3 eingestuft wurden: Eine Patientin (14 Jahre) hatte eine bipolare Störung, Suizidgedanken und Suizidversuche. Eine weitere Patientin (13 Jahre) berichtete ebenfalls Suizidgedanken. Es gab keine Abbrüche aufgrund von UE und keine Todesfälle.

Die häufigsten UE (PT, die bei mindestens 10% der Gesamtpopulation auftraten) waren Übelkeit, Fatigue und Kopfschmerzen.

Bei den UE von Interesse zeigten sich UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 24,5% der Patienten, psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten bei 8,8% der Patienten auf. Es gab einen Patienten mit Anämie (1,0%) und keine Exantheme.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (G342-1143 Kohorte 2, Gesamtpopulation und Zulassungspopulation)

G342-1143 Kohorte 2	Gesamtpopulation (6 bis <12 Jahre)	Zulassungspopulation (6 bis <12 Jahre; 17 bis <30 kg Körpergewicht)
	SOF/VEL (200/50 mg)	SOF/VEL (200/50 mg)
	12 Wochen (N=73)	12 Wochen (N=45)
Gesamtrate UE	59 (80,8%)	37 (82,2%)
Gesamtrate SUE	2 (2,7%)	2 (4,4%)
Gesamtrate Abbrüche aufgrund von UE	2 (2,7%)	2 (4,4%)
Gesamtrate UE Grad ≥ 3	1 (1,4%)	1 (2,2%)
Tod	0	0
UE nach SOC und PT		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	30 (41,1%)	22 (48,9%)
Erbrechen (PT)	12 (16,4%)	7 (15,6%)
Bauchschmerzen (PT)	9 (12,3%)	9 (20,0%)
Diarrhoe (PT)	n.b. ^a	5 (11,1%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	19 (26,0%)	13 (28,9%)
Fatigue (PT)	9 (12,3%)	5 (11,1%)
Fieber (PT)	8 (11,0%)	5 (11,1%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	24 (32,9%)	15 (33,3%)
Nasopharyngitis (PT)	7 (9,6%)	n.b. ^b
Infektion der oberen Atemwege (PT)	7 (9,6%)	6 (13,3%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	10 (13,7%)	6 (13,3%)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	14 (19,2%)	7 (15,6%)
Kopfschmerzen (PT)	11 (15,1%)	5 (11,1%)

G342-1143 Kohorte 2	Gesamtpopulation (6 bis <12 Jahre)	Zulassungspopulation (6 bis <12 Jahre; 17 bis <30 kg Körpergewicht)
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Wochen (N=73)	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Wochen (N=45)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	10 (13,7%)	8 (17,8%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	21 (28,8%)	11 (24,4%)
Husten (PT)	11 (15,1%)	5 (11,1%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	16 (21,9%)	9 (20,0%)
Exanthem (Rash) (PT)	7 (9,6%)	n.b. ^b
Abbrüche aufgrund von UE		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	1 (1,4%)	1 (2,2%)
Problem mit der Produktverwendung (PT)	1 (1,4%)	1 (2,2%)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	1 (1,4%)	1 (2,2%)
Akustische Halluzination (PT)	1 (1,4%)	1 (2,2%)
Weitere UE von Interesse		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	24 (32,9%)	15 (33,3%)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	10 (13,7%)	8 (17,8%)
Anämie (PT)	0	0
Exanthem (Rash) (PT)	7 (9,6%)	3 (6,7%)
Quellen:	Gesamtpopulation: GS-US-342-1143 Finale Auswertungen Gesamtpopulation, Table 15.11.2.1.1 und 15.11.2.1.2 Zulassungspopulation: GS-US-342-1143 Finale Auswertungen Zulassungspopulation, Table 10686.3 und 10686.4 a: Trat in der Gesamtpopulation bei <7 Patienten auf. b: Trat in der Zulassungspopulation bei <5 Patienten auf. N: Anzahl der Patienten; n.b.: Nicht berichtet; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir	

In der Zulassungspopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht (Kohorte 2) trat bei 82,2% mindestens ein UE auf. Zwei Patienten berichteten SUE: Eine Patientin (8 Jahre) litt unter der Verschlimmerung einer Verstopfung; eine weitere Patientin (6 Jahre) hatte akustische Halluzinationen, letzteres UE wurde als Grad 3 eingestuft. Bei zwei

Patienten wurde die Studienmedikation aufgrund eines UE abgebrochen (PT Problem bei der Produktanwendung [Ausspucken der Studienmedikation] und PT akustische Halluzinationen).

Die häufigsten UE (PT, die bei mindestens 10% der Zulassungspopulation auftraten) waren Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Fatigue, Fieber, Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen und Husten.

Bei den UE von Interesse zeigten sich UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 33,3% der Patienten, psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten bei 17,8% der Patienten auf. Es gab keine Patienten mit Anämie und bei 6,7% der Patienten wurde ein Exanthem festgestellt.

In der Gesamtpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren (Kohorte 2) zeigten sich konsistente Ergebnisse.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Gemäß Abschnitt 4.3.2.3.2.1 ist eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der Studie G342-1143 sowohl mit der Teilpopulation der chronisch HCV-infizierten Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) als auch mit der Teilpopulation der chronisch HCV-infizierten Kinder (6 bis <12 Jahre) und insbesondere mit der Zulassungspopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht 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.

4.3.2.3.3.3 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
G342-1143 Kohorte 1 und 2	<p>Der PedsQL™ Pediatric Quality of Life Inventory V4.0 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 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; SF: Short Form	

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
G342-1143 Kohorte 1 und 2	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; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory</p>						

Da es sich bei der Studie G342-1143 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.

In der Gesamtpopulation der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren (Kohorte 1) lag die Rücklaufquote (hinsichtlich der Berechnung des Gesamtscores) bei insgesamt 102 Patienten zu Baseline bei 98,0%, zu Behandlungswoche 12 beziehungsweise zum individuellen Ende der Behandlung bei 99,0% und zu Follow-up-Woche 12 und Follow-up-Woche 24 bei 96,1%.

In der Zulassungspopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht (Kohorte 2) lag die Rücklaufquote (hinsichtlich der Berechnung des Gesamtscores) bei insgesamt 45 Patienten zu Baseline bei 100%, zu Behandlungswoche 12 bei 93,3%, zum individuellen Ende der Behandlung (gegebenenfalls vor Behandlungswoche 12 bei vorzeitigem Abbruch) bei 95,6%, zu Follow-up-Woche 12 bei 91,1% und zu Follow-up-Woche 24 bei 93,3%.

In der Gesamtpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren (Kohorte 2) lag die Rücklaufquote (hinsichtlich der Berechnung des Gesamtscores) bei insgesamt 73 Patienten zu Baseline bei 100%, zu Behandlungswoche 12 bei 93,2%, zum individuellen Ende der Behandlung (gegebenenfalls vor Behandlungswoche 12 bei vorzeitigem Abbruch) bei 95,9%, zu Follow-up-Woche 12 bei 93,2% und zu Follow-up-Woche 24 bei 94,5%.

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 Zulassungspopulation der Kinder (n=45) sowie die Gesamtpopulationen der Kinder (n=73) und Jugendlichen (n=102) dargestellt.

Die Werte für die Domänen physische Funktionen, emotionale Funktionen, soziale Funktionen und schulische Funktionen 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) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 1, Gesamtpopulation)

G342-1143 Kohorte 1	Gesamtpopulation (12 bis <18 Jahre) SOF/VEL (400/100 mg) 12 Wochen (N=102)	
	N	MW (SD)
Physische Gesundheit		
Baseline	100	87,6 (16,39)
Zu Woche 12	101	86,5 (18,45)
Änderung von Baseline zu Woche 12	99	-1,1 (14,96)
Zu EOT	101	86,5 (18,45)
Änderung von Baseline zu EOT	99	-1,1 (14,96)
Zu FU-Woche 12	98	88,7 (16,89)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 12	96	1,2 (12,93)
Zu FU-Woche 24	98	86,3 (19,16)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 24	96	-0,9 (15,18)
Psychosoziale Gesundheit		
Baseline	100	76,0 (17,60)
Zu Woche 12	101	78,1 (18,48)
Änderung von Baseline zu Woche 12	99	2,2 (12,30)
Zu EOT	101	78,1 (18,48)
Änderung von Baseline zu EOT	99	2,2 (12,30)
Zu FU-Woche 12	98	79,4 (17,75)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 12	96	4,1 (11,83)
Zu FU-Woche 24	98	79,1 (17,73)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 24	96	3,7 (11,18)

G342-1143 Kohorte 1	Gesamtpopulation (12 bis <18 Jahre) SOF/VEL (400/100 mg) 12 Wochen (N=102)	
	N	MW (SD)
Gesamtscore		
Baseline	100	79,9 (15,22)
Zu Woche 12	101	80,9 (16,38)
Änderung von Baseline zu Woche 12	99	1,1 (11,16)
Zu EOT	101	80,9 (16,38)
Änderung von Baseline zu EOT	99	1,1 (11,16)
Zu FU-Woche 12	98	82,5 (15,41)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 12	96	3,1 (9,70)
Zu FU-Woche 24	98	81,4 (16,34)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 24	96	2,2 (10,25)
Quelle: GS-US-342-1143 Finale Auswertungen Gesamtpopulation, Table 15.12.2		
EOT: Ende der Behandlung; FU: Follow up; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel		

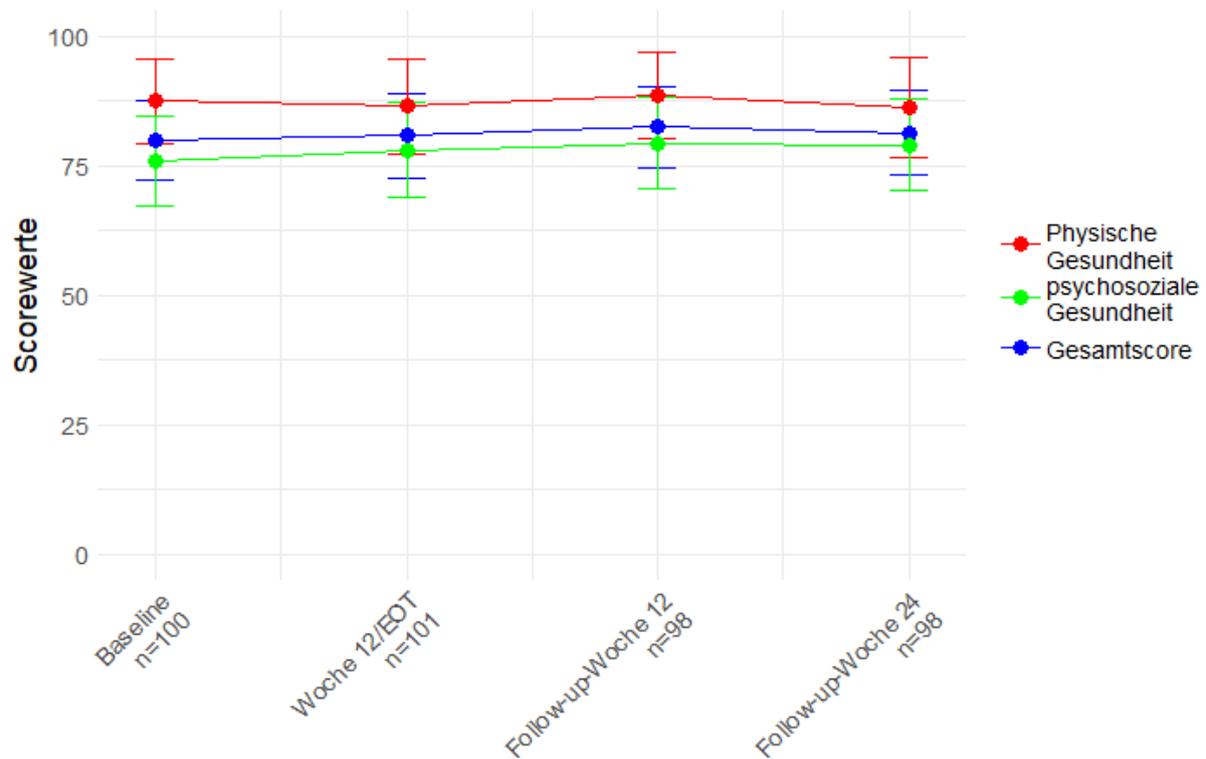


Abbildung 6: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 1, Gesamtpopulation)

EOT: Ende der Behandlung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel

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.

In der Gesamtpopulation der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren (Kohorte 1) zeigten sich kaum Schwankungen hinsichtlich der Physischen Gesundheit, der Psychosozialen Gesundheit und des Gesamtscores. Insgesamt blieb die Beurteilung der Gesundheit aus Sicht der Patienten unter der Therapie mit SOF/VEL konstant.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 2, Gesamtpopulation und Zulassungspopulation)

G342-1143 Kohorte 2	Gesamtpopulation (6 bis <12 Jahre)		Zulassungspopulation (6 bis <12 Jahre; 17 bis <30 kg Körpergewicht)	
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Wochen (N=73)		SOF/VEL (200/50 mg) 12 Wochen (N=45)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)
Physische Gesundheit				
Baseline	73	87,8 (13,73)	45	90,3 (11,65)
Zu Woche 12	68	87,5 (15,02)	42	86,5 (16,55)
Änderung von Baseline zu Woche 12	68	-0,6 (15,33)	42	-3,7 (14,91)
Zu EOT	70	87,1 (15,17)	43	86,6 (16,36)
Änderung von Baseline zu EOT	70	-0,4 (15,16)	43	-3,6 (14,75)
Zu FU-Woche 12	68	89,3 (11,68)	41	91,8 (9,00)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 12	68	1,8 (13,89)	41	1,6 (12,30)
Zu FU-Woche 24	69	87,5 (14,13)	42	87,8 (12,74)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 24	69	0,2 (15,96)	42	-2,0 (13,71)
Psychosoziale Gesundheit				
Baseline	73	73,0 (15,72)	45	73,3 (14,70)
Zu Woche 12	68	76,2 (16,84)	42	73,9 (16,77)
Änderung von Baseline zu Woche 12	68	3,3 (17,33)	42	0,6 (16,32)
Zu EOT	70	75,9 (16,79)	43	73,5 (16,82)
Änderung von Baseline zu EOT	70	3,0 (17,43)	43	0,0 (16,59)
Zu FU-Woche 12	68	77,0 (17,22)	41	75,1 (17,51)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 12	68	4,3 (19,34)	41	2,0 (18,85)
Zu FU-Woche 24	69	78,8 (18,15)	42	75,3 (19,74)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 24	69	6,2 (16,03)	42	2,4 (15,06)

G342-1143 Kohorte 2	Gesamtpopulation (6 bis <12 Jahre)		Zulassungspopulation (6 bis <12 Jahre; 17 bis <30 kg Körpergewicht)	
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Wochen (N=73)		SOF/VEL (200/50 mg) 12 Wochen (N=45)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)
Gesamtscore				
Baseline	73	77,9 (13,33)	45	78,9 (12,04)
Zu Woche 12	68	80,0 (14,21)	42	78,1 (14,77)
Änderung von Baseline zu Woche 12	68	2,0 (15,25)	42	-0,9 (14,49)
Zu EOT	70	79,7 (14,13)	43	77,9 (14,69)
Änderung von Baseline zu EOT	70	1,8 (15,22)	43	-1,2 (14,52)
Zu FU-Woche 12	68	81,1 (13,32)	41	80,7 (13,22)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 12	68	3,5 (14,60)	41	1,8 (14,50)
Zu FU-Woche 24	69	81,7 (15,43)	42	79,4 (16,43)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 24	69	4,2 (13,71)	42	0,9 (12,82)
Quellen:				
GS-US-342-1143 Finale Auswertungen Gesamtpopulation, Table 15.12.2				
GS-US-342-1143 Finale Auswertungen Zulassungspopulation, Table 10686.6				
EOT: Ende der Behandlung; FU: Follow up; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel				

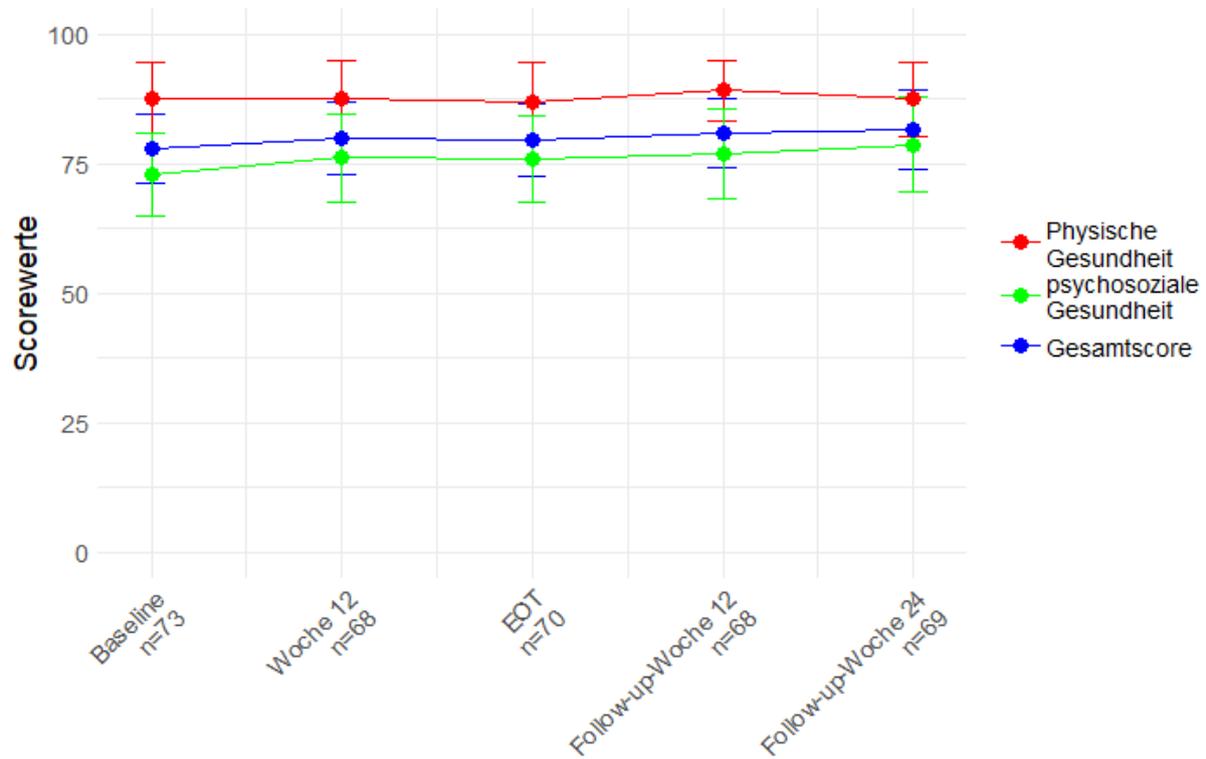


Abbildung 7: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 2, Gesamtpopulation)

EOT: Ende der Behandlung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel

Punkte bezeichnen die arithmetischen Mittel, Fehlerbalken die Standardabweichung.

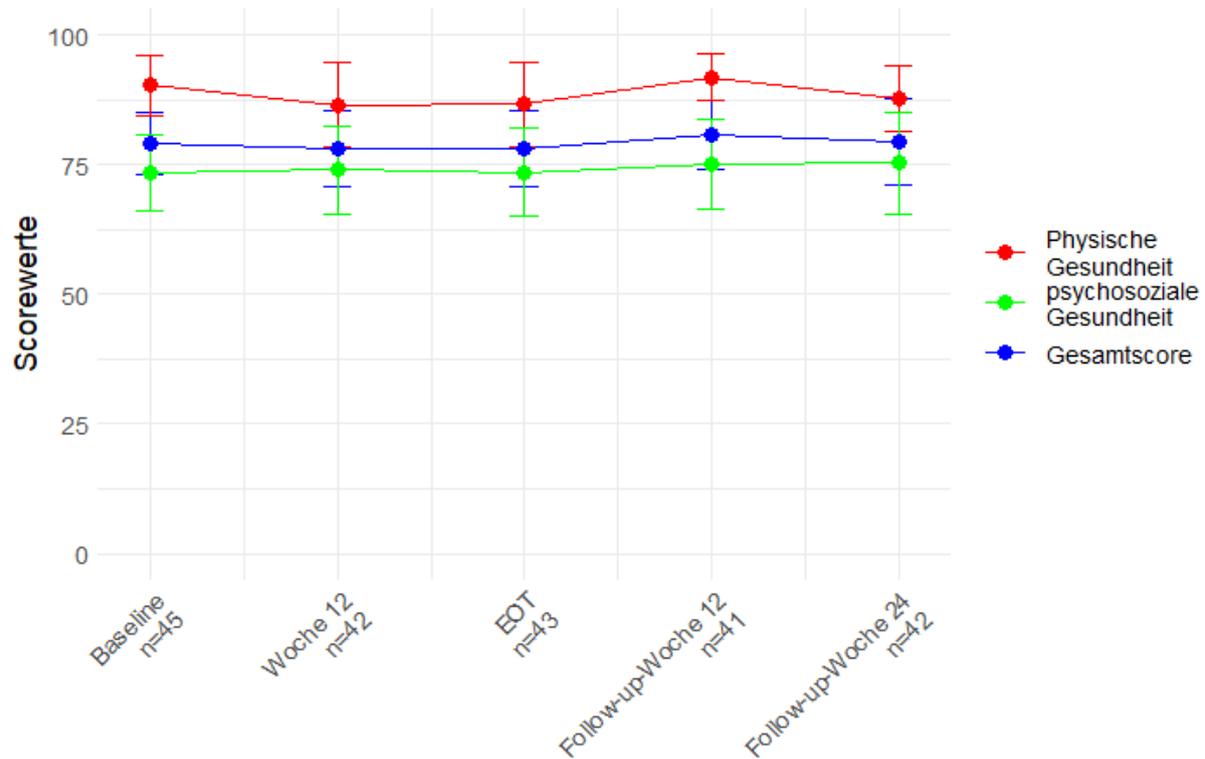


Abbildung 8: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 2, Zulassungspopulation)

EOT: Ende der Behandlung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel

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.

In der Zulassungspopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht (Kohorte 2) zeigten sich kaum Schwankungen hinsichtlich der Physischen Gesundheit, der Psychosozialen Gesundheit und des Gesamtscores. Insgesamt blieb die Beurteilung der Gesundheit aus Sicht der Patienten unter der Therapie mit SOF/VEL konstant.

In der Gesamtpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren (Kohorte 2) zeigten sich konsistente Ergebnisse.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Gemäß Abschnitt 4.3.2.3.2.1 ist eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der Studie G342-1143 sowohl mit der Teilpopulation der chronisch HCV-infizierten Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) als auch mit der Teilpopulation der chronisch HCV-infizierten Kinder (6 bis <12 Jahre) und insbesondere mit der Zulassungspopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht in Deutschland gegeben. Der Erhalt der gesundheitsbezogenen

Lebensqualität stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar [13, 36]. Für den PedsQL-Fragebogen liegt eine ausreichende Validierung durch den Nachweis von interner Konsistenz [39], Test-Retest-Reliabilität [48] und interner Validität [40] vor. Der G-BA hat den PedsQL Generic Core Scale als ausreichend validierten und patientenrelevanten Endpunkt bereits in einigen Beschlüssen anerkannt [49-54].

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 4.3.1.3.2.

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 für die Kohorten 1 und 2 a priori geplanten Subgruppenanalysen aus der Studie G342-1143, zum zbAM SOF/VEL dargestellt²⁸. Dabei sind die Subgruppenanalysen ausschließlich für den Endpunkt SVR12 präspezifiziert; diese umfassen die folgenden Subgruppenmerkmale: Geschlecht, Abstammung, Ethnie, Baseline Gewicht, IL28B, Baseline HCV-RNA, Baseline ALT, frühere HCV-Behandlung, aktuelle Reaktion auf HCV-Behandlung, Behandlungsstatus und Adhärenz Therapieschema. Das Alter war nicht als Subgruppenmerkmal für die Kohorten 1 und 2 der Studie G342-1143 präspezifiziert, da jedoch Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren und Kinder im Alter von 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 G342-1143, Kohorte 1 und Kohorte 2 (Gesamtpopulation), umfassen die in der Dossievorlage geforderten Charakteristika Alter, Geschlecht und Schweregrad (gemessen über HCV-RNA zu Baseline).

Da die Studie G342-1143 überwiegend in den USA durchgeführt wurde (75,5% der 102 Patienten der Kohorte 1 und 78,1% der 73 Patienten der Kohorte 2 wurden in Studienzentren in den USA eingeschlossen) und aufgrund der hohen Ansprechraten sind Subgruppenanalysen nach Ländern nicht sinnvoll. Da pro Studienzentrum nie mehr als 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden Subgruppenanalysen nach Zentren ebenfalls nicht dargestellt. Sämtliche Trennpunkte von stetigen Subgruppenmerkmalen wurden im statistischen Analyseplan präspezifiziert.

²⁸ Den Dossievorlagen entsprechend werden ausschließlich a priori geplante Subgruppenanalysen aus der Studie G342-1143 dargestellt. Auf eine Durchführung von Subgruppenanalysen für die Zulassungspopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht wurde verzichtet.

Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (G342-1143 Kohorte 1, Gesamtpopulation)

G342-1143 Kohorte 1	Gesamtpopulation (12 bis <18 Jahre) SOF/VEL (400/100 mg) 12 Wochen n/N (%)		
	Gesamt (N=102)	HCV-GT 1,4-6 (N=85)	HCV-GT 2,3 (N=17)
Geschlecht			
Männlich	47/50 (94,0)	37/40 (92,5)	10/10 (100,0)
Weiblich	50/52 (96,2)	43/45 (95,6)	7/7 (100,0)
Abstammung			
Schwarz	9/9 (100,0)	9/9 (100,0)	0/0
Nicht-schwarz	87/92 (94,6)	70/75 (93,3)	17/17 (100,0)
Nicht angegeben	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)	0/0
Ethnie			
Hispanisch oder latino	13/14 (92,9)	13/14 (92,9)	0/0
Nicht-hispanisch oder -latino	79/83 (95,2)	63/67 (94,0)	16/16 (100,0)
Nicht angegeben	5/5 (100,0)	4/4 (100,0)	1/1 (100,0)
Baseline HCV-RNA (kategorial)			
<800.000 I.E./mL	42/43 (97,7)	33/34 (97,1)	9/9 (100,0)
≥800.000 I.E./mL	55/59 (93,2)	47/51 (92,2)	8/8 (100,0)
Baseline Gewicht (kg)			
≤Median	50/51 (98,0)	41/42 (97,6)	9/9 (100,0)
>Median	47/51 (92,2)	39/43 (90,7)	8/8 (100,0)
Baseline ALT (kategorial)			
≤1,5×ULN	78/82 (95,1)	63/67 (94,0)	15/15 (100,0)
>1,5×ULN	19/20 (95,0)	17/18 (94,4)	2/2 (100,0)

G342-1143 Kohorte 1	Gesamtpopulation (12 bis <18 Jahre) SOF/VEL (400/100 mg) 12 Wochen n/N (%)		
	Gesamt (N=102)	HCV-GT 1,4-6 (N=85)	HCV-GT 2,3 (N=17)
IL28B-GT			
CC	28/28 (100,0)	23/23 (100,0)	5/5 (100,0)
Nicht-CC	69/74 (93,2)	57/62 (91,9)	12/12 (100,0)
CT	52/55 (94,5)	42/45 (93,3)	10/10 (100,0)
TT	17/19 (89,5)	15/17 (88,2)	2/2 (100,0)
Vorbehandlung			
Naiv	76/80 (95,0)	60/64 (93,8)	16/16 (100,0)
Erfahren	21/22 (95,5)	20/21 (95,0)	1/1 (100,0)
Ansprechen auf die vorhergehende Therapie			
Nonresponder	17/17 (100,0)	17/17 (100,0)	0/0 (100,0)
Relapser/Breakthrough	4/4 (100,0)	3/3 (100,0)	1/1 (100,0)
Unbekannt	0/1	0/1	0/0
Zirrhose			
Nein	39/40 (97,5)	34/35 (97,1)	5/5 (100,0)
Nicht festgestellt	58/62 (93,5)	46/50 (92,0)	12/12 (100,0)
Behandlungsstatus			
Studienbehandlung abgeschlossen	97/101 (96,0)	80/84 (95,2)	17/17 (100,0)
Studienbehandlung abgebrochen	0/1	0/1	0/0
Adhärenz			
<80%	10/11 (90,9)	6/7 (85,7)	4/4 (100,0)
≥80%	87/91 (95,6)	74/78 (94,9)	13/13 (100,0)
Quelle: GS-US-342-1143 Finale Auswertungen Gesamtpopulation, Table 15.9.6			
ALT: Alanin-Aminotransferase; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; I.E.: Internationale Einheit; IL28B: Interleukin 28 B; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; ULN: Oberer Normwert; VEL: Velpatasvir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel			

Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 2, Gesamtpopulation)

G342-1143 Kohorte 2	Gesamtpopulation (6 bis <12 Jahre) SOF/VEL (200/50 mg) 12 Wochen n/N (%)		
	Gesamt (N=73)	HCV-GT 1,4-6 (N=60)	HCV-GT 2,3 (N=13)
Geschlecht			
Männlich	33/35 (94,3)	31/33 (93,9)	2/2 (100,0)
Weiblich	35/38 (92,1)	25/27 (92,6)	10/11 (90,9)
Abstammung			
Schwarz	4/4 (100,0)	4/4 (100,0)	0/0
Nicht-schwarz	64/69 (92,8)	52/56 (92,9)	12/13 (92,3)
Ethnie			
Hispanisch oder latino	6/7 (85,7)	4/5 (80,0)	2/2 (100,0)
Nicht-hispanisch oder -latino	60/64 (93,8)	50/53 (94,3)	10/11 (90,9)
Nicht angegeben	2/2 (100,0)	2/2 (100,0)	0/0
Baseline HCV-RNA (kategorial)			
<800.000 I.E./mL	34/38 (89,5)	27/30 (90,0)	7/8 (87,5)
≥800.000 I.E./mL	34/35 (97,1)	29/30 (96,7)	5/5 (100,0)
Baseline Gewicht (kg)			
≤Median	35/37 (94,6)	29/30 (96,7)	6/7 (85,7)
>Median	33/36 (91,7)	27/30 (90,0)	6/6 (100,0)
Baseline ALT (kategorial)			
≤1,5×ULN	43/47 (91,5)	33/36 (91,7)	10/11 (90,9)
>1,5×ULN	25/26 (96,2)	23/24 (95,8)	2/2 (100,0)

G342-1143 Kohorte 2	Gesamtpopulation (6 bis <12 Jahre) SOF/VEL (200/50 mg) 12 Wochen n/N (%)		
	Gesamt (N=73)	HCV-GT 1,4-6 (N=60)	HCV-GT 2,3 (N=13)
IL28B-GT			
CC	21/22 (95,5)	17/18 (94,4)	4/4 (100,0)
Nicht-CC	47/50 (94,0)	39/41 (95,1)	8/9 (88,9)
CT	33/36 (91,7)	26/28 (92,9)	7/8 (87,5)
TT	14/14 (100,0)	13/13 (100,0)	1/1 (100,0)
Vorbehandlung			
Naiv	64/69 (92,8)	52/56 (92,9)	12/13 (92,3)
Erfahren	4/4 (100,0)	4/4 (100,0)	0/0
Ansprechen auf die vorhergehende Therapie			
Nonresponder	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)	0/0
Relapser/Breakthrough	3/3 (100,0)	3/3 (100,0)	0/0
Zirrhose			
Nein	28/31 (90,3)	26/28 (92,9)	2/3 (66,7)
Nicht festgestellt	40/42 (95,2)	30/32 (93,8)	10/10 (100,0)
Behandlungsstatus			
Studienbehandlung abgeschlossen	67/69 (97,1)	56/57 (98,2)	11/12 (91,7)
Studienbehandlung abgebrochen	1/4 (25,0)	0/3	1/1 (100,0)
Adhärenz			
<80%	9/12 (75,0)	5/8 (62,5)	4/4 (100,0)
≥80%	59/61 (96,7)	51/52 (98,1)	8/9 (88,9)
Quelle:	GS-US-342-1143 Finale Auswertungen Gesamtpopulation, Table 15.9.6		
	ALT: Alanin-Aminotransferase; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; I.E.: Internationale Einheit; IL28B: Interleukin 28 B; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; ULN: Oberer Normwert; VEL: Velpatasvir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel		

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
G342-1143	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in Adolescents and Children with Chronic HCV Infection	<ul style="list-style-type: none"> • Studienberichte [30-32] • Finale Auswertungen [55, 56] • Studienregistereinträge [43-45] • Publikation -

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 SOF/VEL wird die Studie G342-1143 vorgelegt, die zwei Kohorten umfasst. In diesen Kohorten werden PK, Wirksamkeit und Sicherheit von SOF/VEL bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren (Kohorte 1) und Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren (Kohorte 2) mit CHC untersucht. Im vorliegenden Modul werden die Gesamtpopulation der Jugendlichen (Kohorte 1) und die zulassungsgemäß behandelte Teilpopulation (Zulassungspopulation) der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht sowie ergänzend die Gesamtpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren (Kohorte 2) dargestellt.

Wie bei Studien mit Kindern und Jugendlichen üblich, wurde die Studie G342-1143 nicht-vergleichend durchgeführt, entsprechend waren direkt vergleichende Studien mit der zVT nicht verfügbar, ebenso konnten wegen fehlender Brückenkompaktoren keine adjustierten direkten Vergleiche nach Bucher et al. durchgeführt werden [57]. Somit werden im Rahmen dieses Dossiers die Endpunkte SVR12, UE und HRQoL nicht-vergleichend dargestellt.

Ungeachtet der für diese Altersgruppen nicht verfügbaren direkt oder indirekt vergleichenden Evidenz aus RCT kann ein Zusatznutzen für die Population der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht gegenüber der zVT aufgrund der hier vorliegenden besonderen Fallkonstellation gezeigt werden:

Für Patienten im Alter zwischen 6 und <12 Jahren mit HCV-Infektion hat der G-BA die zVT „Beobachtendes Abwarten“²⁹ festgelegt. Ohne eine antivirale Therapie ist eine Viruselimination jedoch nicht zu erwarten, zumal eine spontane Viruselimination nach dem 4. Lebensjahr

²⁹ Im Beratungsgespräch vom 10. Juni 2020 wurde für Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren „Beobachtendes Abwarten“ als zVT festgelegt. Dies begründet sich darin, dass zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs nur die nebenwirkungsträchtige und unzureichend wirksame Therapie aus PEG-IFN+RBV für diese Population zugelassen war. Seit Juni, resp. Juli 2020 sind die DAA SOF (in Kombination mit RBV) sowie LDV/SOF für Patienten mit CHC ab 3 Jahren zugelassen und stehen somit in der hier relevanten Population der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren zur Verfügung. Da die Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens von SOF (in Kombination mit RBV) und LDV/SOF in der hier relevanten Patientenpopulation der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen ist, wird weiterhin die vom G-BA

nach vertikaler Ansteckung (der wesentliche Infektionsweg bei Kindern und Jugendlichen) äußerst unwahrscheinlich ist [4, 58-60]. Demgegenüber ist das zu bewertende DAA-Regime SOF/VEL nachweislich antiviral wirksam und führt im Grunde in 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 im Alter von 12 bis <18 Jahren hat der G-BA mit folgender Begründung 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, [...]“ [28].

Auf Basis der Studie G342-1143 kann aufgrund der oben beschriebenen Ausnahmesituation im vorliegenden Verfahren somit für die Zulassungspopulation der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren mit 17 kg bis <30 kg ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Die ergänzend dargestellten Ergebnisse zur Gesamtpopulation bestätigen die Ableitung eines Zusatznutzens vollumfänglich.

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.

festgelegte zVT „Beobachtendes Abwarten“ herangezogen [10]. Aus der im Zuge des europäischen Zulassungsverfahrens erfolgten Eingrenzung des Anwendungsgebiets auf Kinder ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg ergibt sich keine Anpassung der zVT.

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.

SOF/VEL wurde am 6. Juli 2016 von der Europäischen Kommission für die Behandlung der CHC (alle Genotypen) bei Erwachsenen zugelassen. Im entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren hat der G-BA mit Beschluss vom 5. Januar 2017 für Patienten mit HCV-GT 2 (ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und für Patienten mit HCV-GT 3 (ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose) einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zur zVT SOF in Kombination mit RBV festgestellt. Für SOF/VEL in Kombination mit RBV wurde für Patienten mit dekomensierter Zirrhose mit den HCV-GT 2, 3, 4, 5 oder 6 im Vergleich zu BSC ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vergeben. Für Patienten mit HCV-GT 1 (ohne oder mit kompensierter Zirrhose) galt ein Zusatznutzen gegenüber der zVT LDV/SOF als nicht belegt, ebenso für die Kombination von LDV/SOF mit RBV für Patienten vom GT 1 mit dekomensierter Zirrhose im Vergleich zu LDV/SOF in Kombination mit RBV. Für Patienten mit den HCV-GT 4, 5 oder 6 (ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose) wurde ebenfalls der Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen zVT als nicht belegt angesehen [61]. In nationalen und internationalen Leitlinien wird das pangentypische SOF/VEL für therapieerfahrene und therapienaive Erwachsene empfohlen, unabhängig vom HCV-GT sowie vom Vorhandensein einer Zirrhose [3-5]. Seit der Zulassungserweiterung vom 25. August 2020 steht das pangentypische SOF/VEL nun auch Kindern und Jugendlichen von 6 bis <18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg zur Verfügung [1].

Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren

Für Jugendliche von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-Infektion stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Für HCV-GT 1-, 4-, 5- oder 6-Infektionen erfolgt eine Therapie mit LDV/SOF, für die der G-BA mit Beschluss vom 15. Februar 2018 einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für therapienaive und therapieerfahrene Patienten vergeben hat [28]. Für Jugendliche mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion steht SOF (in Kombination mit RBV) zur Verfügung, auch hierfür wurde vom G-BA mit Beschluss vom 5. April 2018 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vergeben [29]. Mit

GLE/PIB wurde im März 2019 eine weitere DAA-Wirkstoffkombination im Anwendungsgebiet der jugendlichen Patienten zwischen 12 und <18 Jahren in Europa zugelassen [62]. Ein Zusatznutzen gegenüber der zVT LDV/SOF (HCV-GT 1, 4, 5 oder 6) bzw. SOF + RBV (HCV-GT 2 oder 3) galt für den G-BA als nicht belegt [63].

Die Einführung der DAA hat die Therapie der CHC auch bei Jugendlichen drastisch verbessert – so reichen die Heilungsraten unter DAA-basierten Regimen bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit bis an die 100%; die Therapiedauer kann bei mehreren der verfügbaren therapeutischen Optionen zumindest bei der Behandlung des in Deutschland häufigsten HCV-GT 1 mittlerweile auf 8 Wochen verkürzt werden. Die beiden bereits bewerteten Vergleichstherapien SOF und LDV/SOF weisen mit SVR-Raten, die durchweg bei weit über 90% [14, 15] liegen, eine extrem gute und daher im Grunde kaum verbesserbare virologische Wirksamkeit auf, dies bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit und der teilweisen Möglichkeit der Therapieverkürzung von LDV/SOF bei HCV-GT 1-Patienten.

SOF/VEL ist mit den verfügbaren Optionen hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit und Therapiedauer auch durchaus vergleichbar, tatsächliche Unterschiede, respektive patientenrelevante Vorteile für SOF/VEL im Vergleich zur jeweiligen zVT (SOF bzw. LDV/SOF) sind in der Teilpopulation der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren jedoch nicht zu erwarten.

Aufgrund der bereits vorhandenen Therapieoptionen für Jugendliche von 12 bis <18 Jahren wird für diese Patientenpopulation im vorliegenden Nutzendossier für SOF/VEL im Vergleich zur zVT kein Zusatznutzen abgeleitet.

Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren

Die nachfolgende Ableitung des Zusatznutzens von SOF/VEL bei Kindern der hier bewertungsrelevanten Altersgruppe von 6 bis <12 Jahren mit 17 kg bis <30 kg Körpergewicht erfolgt auf Basis der Ergebnisse der nicht-vergleichenden, offenen, multizentrischen Studie G342-1143. Primär berücksichtigt werden die virologische Wirksamkeit, operationalisiert als SVR12, und das Verträglichkeitsprofil, unterstützend werden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität angeführt.

Wie beschrieben, wurde die Dosierung in der Zulassungsstudie zunächst ausschließlich altersadaptiert und nicht körpergewichtsadaptiert vorgenommen²⁷. Die zusätzliche Implementierung einer körpergewichtsadaptierten Dosierung mit Cut-Offs bei ≥ 17 kg und <30 kg für die niedrige Dosierung von 200/50 mg täglich wurde erst im Verlauf des Zulassungsverfahrens vorgenommen. Entsprechend führt die nachträgliche Implementierung einer körpergewichtsadaptierten Dosierung dazu, dass jugendliche Patienten in Kohorte 1, die die adulte Formulierung von 400/100 mg eingenommen haben, potenziell zu hoch dosiert behandelt wurden³⁰, während pädiatrische Patienten in Kohorte 2, die die pädiatrische Formulierung von 200/50 mg eingenommen haben potenziell zu niedrig dosiert behandelt wurden. Da in der pädiatrischen Population

³⁰ Da in Kohorte 1 nur zwei Patienten nicht zulassungskonform behandelt wurden, wird auf die separate Darstellung der zulassungskonform behandelten Population verzichtet.

38,4% der Kinder nicht zulassungsgemäß behandelt wurden, wird im vorliegenden Dossier zur Ableitung eines Zusatznutzens vorrangig die zulassungskonforme Teilpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahre mit 17 bis <30 kg Körpergewicht aus Kohorte 2 (Zulassungspopulation) herangezogen, und die Gesamtpopulation ergänzend dargestellt

Therapeutische Möglichkeiten sind für Kinder bis anhin noch immer limitiert: Für die Population der therapie-naiven Kinder war bislang in Deutschland nur die nebenwirkungsträchtige, unzureichend wirksame und für Erwachsene und Jugendliche mittlerweile obsolete Therapie aus PEG-IFN+RBV zugelassen [4], die zudem nur mit Vorsicht³¹ einzusetzen ist; für therapie-erfahrene Kinder lag bis vor kurzem 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 oder 3) beziehungsweise 48/52 Wochen bei einer Infektion mit anderen HCV-GT [65-67]. Diese zugelassene Therapieoption aus PEG-IFN+RBV stellt auch keinen Standard für die Population der HCV-infizierten Kinder mehr 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 [3, 5]. Seit Juni resp. Juli 2020 stehen mit SOF (in Kombination mit RBV) und LDV/SOF erstmals IFN-freie DAA-Regime für Kinder ab 3 Jahren zur Verfügung, allerdings sind weder LDV/SOF noch SOF (in Kombination mit RBV) in der hier relevanten Population der Kinder von 6 bis <12 Jahren pangenotypisch wirksam: SOF in Kombination mit RBV ist nur für die HCV-GT 2 oder 3 zugelassen und LDV/SOF für die HCV-GT 1, 3³²-6. Somit steht mit der Zulassungserweiterung von SOF/VEL erstmals eine pangenotypische, PEG-IFN- und RBV-freie Therapiemöglichkeit für Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg zur Verfügung, unabhängig vom Behandlungs- bzw. Zirrhosestatus.

SVR12

Grundsätzlich besteht bei Kindern die Möglichkeit einer Spontanelimination des Virus [4]. 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 [59,

³¹ Bei der Entscheidung, die Behandlung im Kindesalter zu beginnen, ist es wichtig zu beachten, dass die Kombinationstherapie zu Wachstumsverzögerungen führen kann. Die Reversibilität einer Wachstumshemmung ist ungewiss. Die Entscheidung für oder gegen eine Behandlung sollte von Fall zu Fall getroffen werden [64].

³² Patienten mit HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung. Therapie-naive Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion ohne Zirrhose sind von der Zulassung nicht umfasst [12].

60]. Nach dem 4. Lebensjahr ist eine Spontanelimination nach einer vertikalen Infektion äußerst unwahrscheinlich [58-60]. Entsprechend ist unter der zVT „Beobachtendes Abwarten“ keine Elimination des Virus zu erwarten.

Unter SOF/VEL liegt die Ansprechrate (SVR12) in der Zulassungspopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht bei 93,3% (42/45)³³. In der Gesamtpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren zeigen sich konsistente Ergebnisse (SVR12: 93,2%)³⁴.

Da die Dosierung in den Zulassungsstudien zunächst ausschließlich altersadaptiert und nicht körperlsgewichtsadaptiert vorgenommen wurde, erhielten in der Studie G342-1143 alle Kinder von 6 bis <12 Jahren unabhängig von ihrem Gewicht einmal täglich SOF/VEL in einer Fixdosiskombination von 200/50 mg. Die zusätzliche Implementierung einer körperlsgewichtsadaptierten Dosierung mit Cut-Offs bei ≥ 17 kg und <30 kg Körpergewicht für die niedrigere Dosierung von 200/50 mg täglich wurde erst im Verlauf des Zulassungsverfahrens vorgenommen.

Das Körpergewicht der Kinder lag zwischen 18,4 kg und 77,9 kg – aufgrund der nachträglichen Implementierung des Körpergewichts bei der Wahl der Dosierung, wurden insgesamt 28 der 73 Patienten, die mit einem Gewicht von ≥ 30 kg mit einer Dosis von 400/100 mg täglich hätten behandelt werden müssen, unterdosiert therapiert [1]. Dessen ungeachtet kam es tatsächlich nur bei einer einzigen Patientin zu einem virologischen Versagen (Nonresponse), alle anderen Patienten, die behandelt wurden, erreichten eine SVR12, obwohl 38,4% der Kinder nur die Hälfte der zulassungskonformen Dosierung einnahmen. Das CHMP bemerkt in diesem Zusammenhang, dass die in der Studie gezeigte SVR12-Rate bei Jugendlichen und Kindern voll und ganz den bei Erwachsenen gezeigten Ergebnissen entspricht, obwohl ein Teil der Kinder unterdosiert war [68]. Aufgrund der hohen Ansprechrate von insgesamt 93,2% in der Gesamtpopulation und 93,3% in der zulassungskonform behandelten Population und lediglich einem Patienten mit virologischem Versagen wird folglich davon ausgegangen, dass die hohe Wirksamkeit von SOF/VEL zweifelsohne gezeigt werden kann.

Daher liegt für Kinder 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 SOF/VEL bei Kindern von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht.

³³ Drei Patienten der Zulassungspopulation erreichten SVR12 nicht:

- Abbruch aufgrund von UE: n=1 (8 Jahre; Ausspucken der Studienmedikation, Abbruch an Tag 7)
- Lost-to-follow-up: n=2

³⁴ Zwei Patienten aus der nicht zulassungskonformen Population erreichten SVR12 nicht:

- Nonresponse: n=1 (10 Jahre).
- Ermessen des Prüfarztes: n=1 (6 Jahre)

UE

SOF/VEL ist sehr gut verträglich – das bei Erwachsenen nachgewiesene und auch bei Jugendlichen gezeigte (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2) gute Verträglichkeitsprofil bestätigt sich bei den Kindern vollumfänglich:

In der Studie G342-1143 traten in der Zulassungspopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht nur zwei SUE auf: Eine Patientin (8 Jahre) litt unter der Verschlimmerung einer Verstopfung; eine weitere Patientin (6 Jahre) hatte akustische Halluzinationen, letzteres UE wurde als Grad ≥ 3 eingestuft. Bei zwei Patienten wurde die Studienmedikation aufgrund eines UE abgebrochen (PT Problem bei der Produktanwendung [Ausspucken der Studienmedikation] und PT akustische Halluzinationen). Die häufigsten UE (PT, die bei mindestens 10% der Zulassungspopulation auftraten) waren Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Fatigue, Fieber, Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen und Husten. In der Gesamtpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren zeigen sich konsistente Ergebnisse.

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 [69]. 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 [4]. Bis zu 20% der Patienten entwickeln infolge ihrer HCV-Infektion eine Leberzirrhose, und bis zu 5% der Patienten entwickeln ein HCC [69]. 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 [4, 70]. 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.

Auch das Verträglichkeitsprofil der gerade für die Altersgruppe der 3- bis <12-Jährigen zugelassenen DAA SOF (in Kombination mit RBV) und LDV/SOF zeigt deutlich die sehr gute, Altersgruppen-übergreifend vergleichbare Verträglichkeit [71, 72].

Insgesamt liegt daher bei Kindern eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, und es ergibt sich für den Endpunkt UE ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen Zusatznutzen** von SOF/VEL bei Kindern von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht.

HRQoL

In der Studie G342-1143 zeigen sich in der Zulassungspopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht kaum Schwankungen hinsichtlich der Physischen Gesundheit, der Psychosozialen Gesundheit und des Gesamtscores. Insgesamt blieb die Beurteilung der Gesundheit aus Sicht der Patienten unter der Therapie mit SOF/VEL konstant. In der Gesamtpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren zeigen sich konsistente Ergebnisse.

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

Fazit

Mit SOF/VEL steht Kindern in der hier bewertungsrelevanten Altersgruppe von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht erstmals eine pangenotypische, PEG-IFN- und RBV-freie sehr gut verträgliche sowie wirksame Therapieoption zur Verfügung, unabhängig vom Behandlungs- bzw. Zirrhosestatus. Somit ist für SOF/VEL 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 4-52: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren mit 17 kg bis <30 kg Körpergewicht mit einer chronischen HCV-Infektion	Erheblich
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.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind dem pharmazeutischen Unternehmer nach Durchführung der Recherche (siehe Abschnitt 4.2.3) keine RCT bekannt, welche SOF/VEL als Intervention in den hier relevanten Patientenpopulationen der Kinder (6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg) oder der Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) untersuchen.

Daher wurden zur Bewertung des Zusatznutzens in der Teilpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg auch Studien eines geringeren Evidenzlevels in Betracht gezogen, sofern sie die Einschlusskriterien für weitere Untersuchungen im Anwendungsgebiet erfüllen.

Für Kinder von 6 bis <12 Jahren wurden keine RCT mit SOF/VEL durchgeführt; die Zulassung beruht auf einer nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie (G342-1143). 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. [28, 29, 73] – 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 2005³⁵, Molenberghs 2010³⁶). 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 2006³⁷) 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 2006³⁸) soll ausreichend begründet 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

³⁵ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

³⁶ 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.

³⁷ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

³⁸ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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, 21-29] und ist somit nicht als Surrogatendpunkt zu betrachten.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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 Epclusa® (Sofosbuvir/Velpatasvir). August 2020.
- [2] Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE. Körpermaße bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2007.
- [3] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. Journal of hepatology. 2018;69(2):461-511.
- [4] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, et al. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) - Infektion“ – AWMF-Register-No.: 021/012. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2018;56(7):756-838.
- [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-125. Sofosbuvir/Velpatasvir

- zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Jugendlichen zwischen 12 und <18 Jahren. 26. August 2019.
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-070. Sofosbuvir/Velpatasvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und <18 Jahren. 3. Juli 2020.
- [11] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Sovaldi® (Sofosbuvir). Juni 2020.
- [12] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Harvoni® (Ledipasvir/Sofosbuvir). Juli 2020.
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 16. Januar 2020). Stand: 9. Juni 2020.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.

- [24] 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.
- [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 – Ledipasvir/Sofosbuvir. 21. Mai 2015.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Gilead Sciences Inc. Interim Clinical Study Report: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in Adolescents and Children with Chronic HCV Infection. GS-US-342-1143. 2019.
- [31] Gilead Sciences Inc. Interim 2 Clinical Study Report: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in Adolescents and Children with Chronic HCV Infection. GS-US-342-1143. 2019.
- [32] Gilead Sciences Inc. Final Clinical Study Report: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in Adolescents and Children with Chronic HCV Infection. GS-US-342-1143. 2020.
- [33] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment. November 2017.
- [34] 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.
- [35] Forns 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.
- [36] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 5.0. vom 10. Juli 2017.

- [37] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®). Chronische Hepatitis C – Modul 4A. 13. Juli 2016.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sofosbuvir (Sovaldi®). Chronische Hepatitis C – Modul 4A. 17. Januar 2014.
- [42] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®). Chronische Hepatitis C – Modul 4A. 20. November 2014.
- [43] ClinicalTrials.gov. NCT03022981 - Titel: Sofosbuvir/Velpatasvir in Adolescents and Children With Chronic HCV Infection. 2020. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022981> (aufgerufen am: 06.07.2020).
- [44] EU-CTR. 2016-002446-23 - Titel: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in Adolescents and Children with Chronic HCV Infection. 0000. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002446-23 (aufgerufen am: 08.07.2020).
- [45] WHO-ICTRP. EUCTR2016-002446-23-GB - Titel: A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir for Adolescents and Children with hepatitis C. 2019. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002446-23-GB> (aufgerufen am: 06.07.2020).
- [46] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen und Inzidenz 2002-2019 bei Kindern und Jugendlichen. 2020. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (aufgerufen am: 10. Juli 2020).
- [47] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 380. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 30. März 2016.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] Gilead Sciences Inc. GS-US-342-1143 Finale Auswertungen Gesamtpopulation. 2020.
- [56] Gilead Sciences Inc. GS-US-342-1143 Finale Auswertungen Zulassungspopulation. 2020.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] 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.
- [61] 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 – Sofosbuvir/Velpatasvir. 2017.
- [62] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand der Information: April 2020.
- [63] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis < 18 Jahre) 2019.
- [64] Roche Registration Limited. Fachinformation Pegasys® 90/135/180 Mikrogramm Fertigspritze und 135/180 Mikrogramm Fertigpen (Peginterferon alfa-2a). Stand der Information: Mai 2017.
- [65] Roche Registration GmbH. Fachinformation Pegasys® 90/135/180 Mikrogramm Fertigspritze und 135/180 Mikrogramm Fertigpen (Peginterferon alfa-2a). Stand der Information: März 2018.

- [66] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation PegIntron[®] 50 µg/80 µg/100 µg/120 µg/150 µg Clearclick[®] Fertipen (Peginterferon alfa-2b). Stand der Information: Juli 2015.
- [67] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Rebetol[®] 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Ribavirin). Stand der Information: Februar 2019.
- [68] European Medicines Agency. CHMP assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. Epclusa. International non-proprietary name: sofosbuvir/velpatasvir. Procedure No EMEA/H/C/004210/X/0043/G. 2020.
- [69] 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.
- [70] 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.
- [71] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni[®]). Chronische Hepatitis C bei Kindern zwischen 3 und <12 Jahren – Modul 4A. 22. Juli 2020.
- [72] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sofosbuvir (Sovaldi[®]). Chronische Hepatitis C bei Kindern zwischen 3 und <12 Jahren – Modul 4A. 22. Juli 2020.
- [73] Gemeinsamer Bundesausschuss. Pressemitteilung Nr. 32. Frühe Nutzenbewertung: Beträchtlicher Zusatznutzen für Wirkstoff gegen chronische Hepatitis C. 2014.
- [74] 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 ³⁹] – 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

³⁹ 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 zbAM***Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren und Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren***

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zbAM unter der Fragestellung, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-53, Tabelle 4-54 und Tabelle 4-55 dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2) prädefinierten Kriterien selektiert. Die Selektion erfolgte entsprechend der Teilpopulationen für Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und für Kinder von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg getrennt.

Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	6. Juli 2020
Zeitsegment	1947 bis 2020, 2. Juli
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [74]

Tabelle 4-53 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 6. Juli 2020

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic hepatitis C/ or exp hepatitis non A non B/ or exp hepatitis C/	117.856
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	181.465
3	1 or 2	182.592
4	exp sofosbuvir plus velpatasvir/ or exp velpatasvir/	1.354
5	((velpatasvir* and sofosbuvir*) or (sofosbuvir* and velpatasvir*) or (VEL and SOF*) or (SOF* and VEL)).mp.	1.569
6	("velpatasvir*/sofosbuvir*" or "sofosbuvir*/velpatasvir*" or "VEL/SOF*" or "SOF*/VEL").mp.	918
7	(velpatasvir* or VEL or eplusa* or GS5816* or GS-5816* or 1377049-84-7).mp. or 1377049-84-7.rn.	377.099
8	4 or 5 or 6 or 7	377.099
9	3 and 8	2.197
10	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1.827.125
11	9 and 10	204

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. Juli 2020
Zeitsegment	1946 bis 2020, 2. Juli
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [74]

Tabelle 4-54 (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. Juli 2020

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or exp Hepatitis C, Chronic/	63.795
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	105.557
3	1 or 2	105.557
4	((velpatasvir* and sofosbuvir*) or (sofosbuvir* and velpatasvir*) or (VEL and SOF*) or (SOF* and VEL)).mp.	7.660
5	("velpatasvir*/sofosbuvir*" or "sofosbuvir*/velpatasvir*" or "VEL/SOF*" or "SOF*/VEL").mp.	266
6	(velpatasvir* or VEL or eplusa* or GS5816* or GS-5816* or 1377049-84-7).mp. or 1377049-84-7.rn.	248.055
7	4 or 5 or 6	248.055
8	3 and 7	538
9	randomized controlled trial.pt. or (randomi#ed or placebo).mp.	942.616
10	8 and 9	49

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

Tabelle 4-55 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 6. Juli 2020

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C, Chronic/ or exp Hepatitis C/	3.298
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	10.781
3	1 or 2	10.781
4	((velpatasvir* and sofosbuvir*) or (sofosbuvir* and velpatasvir*) or (VEL and SOF*) or (SOF* and VEL)).mp.	855
5	("velpatasvir*/sofosbuvir*" or "sofosbuvir*/velpatasvir*" or "VEL/SOF*" or "SOF*/VEL").mp.	161
6	(velpatasvir* or VEL or eplusa* or GS5816* or GS-5816* or 1377049-84-7).mp.	19.968
7	4 or 5 or 6	19.968
8	3 and 7	188

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***Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren***

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zbAM unter der Fragestellung, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-56, Tabelle 4-57 und Tabelle 4-58 dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) prädefinierten Kriterien selektiert. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.2.3.1.2 durchgeführt.

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	17. Juli 2020
Zeitsegment	1947 bis 2020, 16. Juli
Suchfilter	Kein Filter

Tabelle 4-56 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 17. Juli 2020

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic hepatitis C/ or exp hepatitis non A non B/ or exp hepatitis C/	117.918
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	181.611
3	1 or 2	182.736
4	exp sofosbuvir plus velpatasvir/ or exp velpatasvir/	1.357
5	((velpatasvir* and sofosbuvir*) or (sofosbuvir* and velpatasvir*) or (VEL and SOF*) or (SOF* and VEL)).mp.	1.573
6	("velpatasvir*/sofosbuvir*" or "sofosbuvir*/velpatasvir*" or "VEL*/SOF*" or "SOF*/VEL*").mp.	921
7	(velpatasvir* or VEL* or epclusa* or GS5816* or GS-5816* or 1377049-84-7).mp. or 1377049-84-7.rn.	377.662
8	4 or 5 or 6 or 7	377.662
9	3 and 8	2.204

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	17. Juli 2020
Zeitsegment	1946 bis 2020, 15. Juli
Suchfilter	Kein Filter

Tabelle 4-57 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis heute: 17. Juli 2020

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or exp Hepatitis C, Chronic/	63.902
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	105.710
3	1 or 2	105.710
4	((velpatasvir* and sofosbuvir*) or (sofosbuvir* and velpatasvir*) or (VEL* and SOF*) or (SOF* and VEL*)).mp.	7.677
5	("velpatasvir*/sofosbuvir*" or "sofosbuvir*/velpatasvir*" or "VEL*/SOF*" or "SOF*/VEL*").mp.	268

#	Suchbegriffe	Ergebnis
6	(velpatasvir* or VEL* or epclusa* or GS5816* or GS-5816* or 1377049-84-7).mp. or 1377049-84-7.rn.	248.435
7	4 or 5 or 6	248.435
8	3 and 7	541

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials June 2020, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to July 10, 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	17. Juli 2020
Suchfilter	kein Filter

Tabelle 4-58 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 17. Juli 2020

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C, Chronic/ or exp Hepatitis C/	3.613
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	11.768
3	1 or 2	11.768
4	((velpatasvir* and sofosbuvir*) or (sofosbuvir* and velpatasvir*) or (VEL* and SOF*) or (SOF* and VEL*)).mp.	1.391
5	("velpatasvir*/sofosbuvir*" or "sofosbuvir*/velpatasvir*" or "VEL*/SOF*" or "SOF*/VEL*").mp.	163
6	(velpatasvir* or VEL* or epclusa* or GS5816* or GS-5816* or 1377049-84-7).mp.	21.156
7	4 or 5 or 6	21.156
8	3 and 7	214

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/ Studien- ergebnisdatenbank	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***Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren und Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren***

Die Suche nach registrierten Studien mit dem zbAM SOF/VEL erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2) prädefinierten Kriterien selektiert. Die Selektion erfolgte entsprechend den Teilpopulationen für Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und für Kinder von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg getrennt.

Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	6. Juli 2020
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND Velpatasvir OR Epclusa OR GS 5816 OR GS5816 OR 1377049-84-7 OR SOF/VEL OR VEL/SOF OR Sofosbuvir/Velpatasvir OR Velpatasvir/Sofosbuvir [Intervention] AND HCV OR CHC OR Hepatitis OR Hepatitis C OR Chronic Hepatitis C [Condition]
Treffer	97

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	8. Juli 2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Velpatasvir* OR (GS-5816) OR Epclusa OR GS5816 OR (1377049-84-7) OR SOF/VEL OR VEL/SOF OR Sofosbuvir/Velpatasvir OR Velpatasvir/Sofosbuvir [search query]
Treffer	26

Studienregister/ Studienergebnis- datenbank	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	6. Juli 2020
Eingabeoberflä- che	Standard Search
Suchstrategie	Velpatasvir OR Epclusa OR GS-5816 OR GS5816 OR 1377049-84-7 OR SOF/VEL OR VEL/SOF OR Sofosbuvir/Velpatasvir OR Velpatasvir/Sofosbuvir [Intervention]
Treffer	180 Treffer aus 112 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***Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren***

Die Suche nach registrierten Studien mit dem zbAM SOF/VEL erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) prädefinierten Kriterien selektiert.

Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.2.3.1.3 durchgeführt.

Studienregister/ Studienergebnis- datenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	6. Juli 2020
Eingabeoberflä- che	Advanced Search
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND Velpatasvir OR Epclusa OR GS 5816 OR GS5816 OR 1377049-84-7 OR SOF/VEL OR VEL/SOF OR Sofosbuvir/Velpatasvir OR Velpatasvir/Sofosbuvir [Intervention] AND HCV OR CHC OR Hepatitis OR Hepatitis C OR Chronic Hepatitis C [Condition]
Treffer	97

Studienregister/ Studienergebnis- datenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	8. Juli 2020
Eingabeoberflä- che	Standard Search
Suchstrategie	Velpatasvir* OR (GS-5816) OR Epclusa OR GS5816 OR (1377049-84-7) OR SOF/VEL OR VEL/SOF OR Sofosbuvir/Velpatasvir OR Velpatasvir/Sofosbuvir [search query]
Treffer	26

Studienregister/ Studienergebnis- datenbank	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	6. Juli 2020
Eingabeoberflä- che	Standard Search
Suchstrategie	Velpatasvir OR Epclusa OR GS-5816 OR GS5816 OR 1377049-84-7 OR SOF/VEL OR VEL/SOF OR Sofosbuvir/Velpatasvir OR Velpatasvir/Sofosbuvir [Intervention]
Treffer	180 Treffer aus 112 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

Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren

#	Quelle	Ausschlussgrund
1.	. 2018. Sofosbuvir-based direct-acting antiviral therapies for HCV in people receiving opioid substitution therapy: an analysis of phase 3 studies. Open forum infectious diseases, 5(2)	A1 Falsche Population
2.	. 2018. French Patients with Hepatitis C Treated with Direct-Acting Antiviral Combinations: the Effect on Patient-Reported Outcomes. Value in health,	A1 Falsche Population
3.	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. Value in Health, 21(10): 1218-1225	A1 Falsche Population
4.	El-Sherif, O.; Jiang, Z. G.; Tapper, E. B.; Huang, K. C.; Zhong, A.; Osinusi, A.; Charlton, M.; Manns, M.; Afdhal, N. H.; Mukamal, K.; McHutchison, J.; Brainard, D. M.; Terrault, N. Curry, M. P.. 2018. Baseline Factors Associated With Improvements in Decompensated Cirrhosis After Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection. Gastroenterology, 154(8): 2111-2121.e8	A1 Falsche Population
5.	Fan, H.; Huang, P.; Tian, T.; Wu, J.; Xia, X.; Feng, Y.; Wang, J.; Yu, R.; Zhang, Y. Yue, M.. 2018. Efficacy and safety of sofosbuvir-containing regimens in chronic hepatitis C patients with genotype 2 and 3: A comprehensive analysis of 18 randomized controlled trials. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases, 27(2): 159-168	A1 Falsche Population
6.	Gorka, S.; Gulzar, G. M.; Yattoo, G. N.; Sodhi, J. S.; Dar, G. A.; Laway, M. A.; Kaushik, S.; Dhar, N.; Mushfiq, S. Aziz, R. A.. 2019. Genotype 1 and 3 Response to Velpatasvir and Sofosbuvir in Chronic Hepatitis C in the Kashmiri Population: an Observational Study. Journal of clinical and experimental hepatology,	A1 Falsche Population
7.	Gorka, S.; Gulzar, G. M.; Yattoo, G. N.; Sodhi, J. S.; Dar, G. A.; Laway, M. A.; Kaushik, S.; Dhar, N.; Mushfiq, S. Aziz, R. A.. 2020. Genotype 1 and 3 Response to Velpatasvir and Sofosbuvir in Chronic Hepatitis C in the Kashmiri Population: An Observational Study. Journal of Clinical and Experimental Hepatology, 10(2): 155-162	A1 Falsche Population
8.	Grebely, J.; Dore, G. J.; Zeuzem, S.; Aspinall, R. J.; Fox, R.; Han, L.; McNally, J.; Osinusi, A.; Brainard, D. M.; Subramanian, G. M.; Natha, M.; Foster, G. R.; Mangia, A.; Sulkowski, M. Feld, J. J.. 2016. Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection Receiving Opioid Substitution Therapy: Analysis of Phase 3 ASTRAL Trials. Clinical Infectious Diseases, 63(11): 1479-1481	A1 Falsche Population

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

#	Quelle	Ausschlussgrund
9.	Kahveci, A. S.Tahan, V.. 2016. Sofosbuvir and Velpatasvir: A complete pan-genotypic treatment for HCV patients. Turkish Journal of Gastroenterology, 27(2): 205-6	A1 Falsche Population
10.	Vold Jo, H.; Aas, C. F.; Buljovic, V. B.; Chalabianloo, F.; Daltveit, J. T.; Alpers, S. E.; Fadnes, L. T.; Eriksen, T. F.; Gundersen, P.; Hille, V.; Haberg, K. H.; Johansson, K. A.; Leiva, R. A.; Carlsen, S. E. L.; Bonnier, M. L.; Loras, L.; Loberg, E. M.; Nordbotn, M. H.; Nygard, C.; Olsvold, M.; Ohldieck, C.; Sivertsen, L.; Torjussen, H.; Vold, J. H.; Okland, J. M.; Eielsen, T. L.; Maldonado, N. L. O.; Wilk, E. J.; Bjornestad, R.; Lygren, O. J.; Pierron, M. C.; Dalgard, O.; Midgard, H.; Skurtveit, S.Vickerman, P.. 2019. Integrated treatment of hepatitis C virus infection among people who inject drugs: study protocol for a randomised controlled trial (INTRO-HCV). BMC Infectious Diseases, 19 (1) (no pagination)(943)	A7 Falscher Publikationstyp
11.	Yeon, J. E.. 2018. Does the old-fashioned sofosbuvir plus ribavirin treatment in genotype 2 chronic hepatitis c patients still works for koreans?. Clinical and Molecular Hepatology, 24(3): 294-296	A7 Falscher Publikationstyp
12.	Younossi, Z. M.; Stepanova, M.; Feld, J.; Zeuzem, S.; Sulkowski, M.; Foster, G. R.; Mangia, A.; Charlton, M.; O'Leary, J. G.; Curry, M. P.; Nader, F.; Henry, L.Hunt, S.. 2017. Sofosbuvir and Velpatasvir Combination Improves Patient-reported Outcomes for Patients With HCV Infection, Without or With Compensated or Decompensated Cirrhosis. Clinical gastroenterology and hepatology, 15(3): 421-430.e6	A1 Falsche Population

Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren

#	Quelle	Ausschlussgrund
1.	. 2018. Sofosbuvir-based direct-acting antiviral therapies for HCV in people receiving opioid substitution therapy: an analysis of phase 3 studies. Open forum infectious diseases, 5(2)	A1 Falsche Population
2.	. 2018. French Patients with Hepatitis C Treated with Direct-Acting Antiviral Combinations: the Effect on Patient-Reported Outcomes. Value in health,	A1 Falsche Population
3.	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. Value in Health, 21(10): 1218-1225	A1 Falsche Population
4.	El-Sherif, O.; Jiang, Z. G.; Tapper, E. B.; Huang, K. C.; Zhong, A.; Osinusi, A.; Charlton, M.; Manns, M.; Afdhal, N. H.; Mukamal, K.; McHutchison, J.; Brainard, D. M.; Terrault, N.Curry, M. P.. 2018. Baseline Factors Associated With Improvements in Decompensated Cirrhosis After Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection. Gastroenterology, 154(8): 2111-2121.e8	A1 Falsche Population
5.	Fan, H.; Huang, P.; Tian, T.; Wu, J.; Xia, X.; Feng, Y.; Wang, J.; Yu, R.; Zhang, Y.Yue, M.. 2018. Efficacy and safety of sofosbuvir-containing regimens in chronic hepatitis C patients with genotype 2 and 3: A comprehensive analysis of 18 randomized controlled trials. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases, 27(2): 159-168	A1 Falsche Population
6.	Gorka, S.; Gulzar, G. M.; Yattoo, G. N.; Sodhi, J. S.; Dar, G. A.; Laway, M. A.; Kaushik, S.; Dhar, N.; Mushfiq, S.Aziz, R. A.. 2019. Genotype 1 and 3 Response to Velpatasvir and Sofosbuvir in Chronic Hepatitis C in the Kashmiri Population: an Observational Study. Journal of clinical and experimental hepatology,	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
7.	Gorka, S.; Gulzar, G. M.; Yattoo, G. N.; Sodhi, J. S.; Dar, G. A.; Laway, M. A.; Kaushik, S.; Dhar, N.; Mushfiq, S. Aziz, R. A.. 2020. Genotype 1 and 3 Response to Velpatasvir and Sofosbuvir in Chronic Hepatitis C in the Kashmiri Population: An Observational Study. <i>Journal of Clinical and Experimental Hepatology</i> , 10(2): 155-162	A1 Falsche Population
8.	Grebely, J.; Dore, G. J.; Zeuzem, S.; Aspinall, R. J.; Fox, R.; Han, L.; McNally, J.; Osinusi, A.; Brainard, D. M.; Subramanian, G. M.; Natha, M.; Foster, G. R.; Mangia, A.; Sulkowski, M. Feld, J. J.. 2016. Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection Receiving Opioid Substitution Therapy: Analysis of Phase 3 ASTRAL Trials. <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 63(11): 1479-1481	A1 Falsche Population
9.	Kahveci, A. S. Tahan, V.. 2016. Sofosbuvir and Velpatasvir: A complete pan-genotypic treatment for HCV patients. <i>Turkish Journal of Gastroenterology</i> , 27(2): 205-6	A1 Falsche Population
10.	Vold Jo, H.; Aas, C. F.; Buljovic, V. B.; Chalabianloo, F.; Daltveit, J. T.; Alpers, S. E.; Fadnes, L. T.; Eriksen, T. F.; Gundersen, P.; Hille, V.; Haberg, K. H.; Johansson, K. A.; Leiva, R. A.; Carlsen, S. E. L.; Bonnier, M. L.; Loras, L.; Loberg, E. M.; Nordbotn, M. H.; Nygard, C.; Olsvold, M.; Ohldieck, C.; Sivertsen, L.; Torjussen, H.; Vold, J. H.; Okland, J. M.; Eielsen, T. L.; Maldonado, N. L. O.; Wilk, E. J.; Bjornestad, R.; Lygren, O. J.; Pierron, M. C.; Dalgard, O.; Midgard, H.; Skurtveit, S. Vickerman, P.. 2019. Integrated treatment of hepatitis C virus infection among people who inject drugs: study protocol for a randomised controlled trial (INTRO-HCV). <i>BMC Infectious Diseases</i> , 19 (1) (no pagination)(943)	A7 Falscher Publikationstyp
11.	Yeon, J. E.. 2018. Does the old-fashioned sofosbuvir plus ribavirin treatment in genotype 2 chronic hepatitis c patients still works for koreans?. <i>Clinical and Molecular Hepatology</i> , 24(3): 294-296	A7 Falscher Publikationstyp
12.	Younossi, Z. M.; Stepanova, M.; Feld, J.; Zeuzem, S.; Sulkowski, M.; Foster, G. R.; Mangia, A.; Charlton, M.; O'Leary, J. G.; Curry, M. P.; Nader, F.; Henry, L. Hunt, S.. 2017. Sofosbuvir and Velpatasvir Combination Improves Patient-reported Outcomes for Patients With HCV Infection, Without or With Compensated or Decompensated Cirrhosis. <i>Clinical gastroenterology and hepatology</i> , 15(3): 421-430.e6	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***Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren***

#	Quelle	Ausschlussgrund
1.	. 2018. Sofosbuvir-based direct-acting antiviral therapies for HCV in people receiving opioid substitution therapy: an analysis of phase 3 studies. <i>Open forum infectious diseases</i> , 5(2)	A1 Falsche Population
2.	. 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
3.	Andreychyn, M.; Ivakhiv, O.; Vyshnevskaya, N.; Iosy, I.. 2019. Virological and morphological efficiency of different anti-virus therapeutic regimens for patients with chronic Hepatitis C. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology Research</i> , 8(5): 2972-2974	A1 Falsche Population
4.	Artenie, A. A.; Cunningham, E. B.; Dore, G. J.; Conway, B.; Dalgard, O.; Powis, J.; Bruggmann, P.; Hellard, M.; Cooper, C.; Read, P.; Feld, J. J.; Hajarizadeh, B.; Amin, J.; Lacombe, K.; Stedman, C.; Litwin, A. H.; Marks, P.; Matthews, G. V.; Quiene, S.; Erratt, A.; Bruneau, J.; Grebely, J.. 2020. Patterns of Drug and Alcohol Use and Injection Equipment Sharing Among People With Recent Injecting Drug Use or Receiving Opioid Agonist Treatment During and Following Hepatitis C Virus Treatment With Direct-acting Antiviral Therapies: An International Study. <i>Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America</i> , 70(11): 2369-2376	A1 Falsche Population
5.	Aschenbrenner, D. S.. 2020. Epclusa Approved For Children With Hepatitis C. <i>The American journal of nursing</i> , 120(7): 26-27	A7 Falscher Publikationstyp
6.	Bhardwaj, N.; Ragonnet-Cronin, M.; Murrell, B.; Chodavarapu, K.; Martin, R.; Chang, S.; Miller, M. D.; Feld, J. J.; Sulkowski, M.; Mangia, A.; Wertheim, J. O.; Osinusi, A.; McNally, J.; Brainard, D.; Mo, H.; Svarovskaia, E. S.. 2018. In-trapatient viral diversity and treatment outcome in patients with genotype 3a hepatitis C virus infection on sofosbuvir-containing regimens. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , 25(4): 344-353	A1 Falsche Population
7.	Bittermann, T.; Weinberg, E.. 2019. Complete Response of Diffuse Large B Cell Lymphoma After Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> , 17(5): e42	A1 Falsche Population
8.	Boglione, L.; Pinna, S. M.; Lupia, T.; Cariti, G.; Di Perri, G.. 2018. Retreatment with sofosbuvir/velpatasvir in cirrhotic patients with genotype-4 who failed a previous interferon-free regimen: a case series. <i>Antiviral Therapy</i> , 23(6): 543-547	A1 Falsche Population
9.	Boglione, L.; Pinna, S. M.; Lupia, T.; Cariti, G.; Perri, G. D.. 2018. Retreatment with sofosbuvir/velpatasvir in cirrhotic patients with genotype-4 who failed a previous interferon-free regimen: A case series. <i>Antiviral Therapy</i> , 23(6): 543-547	A1 Falsche Population
10.	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
11.	Bwa, A. H.; Nangia, G.; Win, S. T. S.; Maung, S. T.; Han, K. A. W.; Htar, S. S.; Wine, L. Y.; Ko, W. W.; Oo, M. P.; Hlaing, N. K. T.; Palecki, J.; Loza, B. L.; Win, K. M.; Reddy, R.. 2019. Strategy and Efficacy of Generic and Pan-genotypic Sofosbuvir/Velpatasvir in Chronic Hepatitis C Virus: A Myanmar Experience. <i>Journal of Clinical and Experimental Hepatology</i> , 9(3): 283-293	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
12.	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
13.	Carrero, A.; Berenguer, J.; Hontanon, V.; Navarro, J.; Hernandez-Quero, J.; Galindo, M. J.; Quereda, C.; Santos, I.; Tellez, M. J.; Ortega, E.; Sanz, J.; Medrano, L. M.; Perez-Latorre, L.; Bellon, J. M.; Resino, S.; Bermejo, J. Gonzalez-Garcia, J.. 2020. Effects of Eradication of HCV on Cardiovascular Risk and Preclinical Atherosclerosis in HIV/HCV-Coinfected Patients. <i>Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)</i> , 83(3): 292-300	A1 Falsche Population
14.	Carrero, A.; Berenguer, J.; Hontanon, V.; Navarro, J.; Hernandez-Quero, J.; Galindo, M. J.; Quereda, C.; Santos, I.; Tellez, M. J.; Ortega, E.; Sanz, J.; Medrano, L. M.; Perez-Latorre, L.; Bellon, J. M.; Resino, S.; Bermejo, J.; Gonzalez-Garcia, J. Ge, S. b. S. G.. 2020. Effects of Eradication of HCV on Cardiovascular Risk and Preclinical Atherosclerosis in HIV/HCV-Coinfected Patients. <i>Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS</i> , 83(3): 292-300	A1 Falsche Population
15.	Cento, V.; Aragri, M.; Teti, E.; Polilli, E.; Bertoli, A.; Foroghi, L.; Barbaliscia, S.; Di Maio, V. C.; Pieri, A.; Palitti, V. P.; Sarmati, L.; Parruti, G.; Andreoni, M.; Perno, C. F. Ceccherini-Silberstein, F.. 2017. Optimal cure rate by personalized HCV regimens in real-life: A proof-of-concept study. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> , 72(12): 3420-3424	A5 Falscher Studientyp
16.	Cunningham, E. B.; Amin, J.; Feld, J. J.; Bruneau, J.; Dalgard, O.; Powis, J.; Hellard, M.; Cooper, C.; Read, P.; Conway, B.; Dunlop, A. J.; Norton, B.; Litwin, A. H.; Hajarizadeh, B.; Thurnheer, M. C.; Dillon, J. F.; Weltman, M.; Shaw, D.; Bruggmann, P.; Gane, E.; Fraser, C.; Marks, P.; Applegate, T. L.; Quiene, S.; Siriragavan, S.; Matthews, G. V.; Dore, G. J. Grebely, J.. 2018. Adherence to sofosbuvir and velpatasvir among people with chronic HCV infection and recent injection drug use: The SIMPLIFY study. <i>International Journal of Drug Policy</i> , 62: 14-23	A1 Falsche Population
17.	Cunningham, E. B.; Hajarizadeh, B.; Amin, J.; Litwin, A. H.; Gane, E.; Cooper, C.; Lacombe, K.; Hellard, M.; Read, P.; Powis, J.; Dalgard, O.; Bruneau, J.; Matthews, G. V.; Feld, J. J.; Dillon, J. F.; Shaw, D.; Bruggmann, P.; Conway, B.; Fraser, C.; Marks, P.; Dore, G. J. Grebely, J.. 2019. Adherence to once-daily and twice-daily direct acting antiviral therapy for hepatitis C infection among people with recent injection drug use or current opioid agonist therapy. <i>Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.</i> , 02	A1 Falsche Population
18.	Dammacco, F. Sansonno, D.. 2013. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. <i>New England Journal of Medicine</i> , 369(11): 1035-1045	A7 Falscher Publikationstyp
19.	Dietz, J.; Spengler, U.; Mullhaupt, B.; Schulze Zur Wiesch, J.; Piecha, F.; Mauss, S.; Seegers, B.; Hinrichsen, H.; Antoni, C.; Wietzke-Braun, P.; Peiffer, K. H.; Berger, A.; Matschenz, K.; Buggisch, P.; Backhus, J.; Zizer, E.; Boettler, T.; Neumann-Haefelin, C.; Semela, D.; Stauber, R.; Berg, T.; Berg, C.; Zeuzem, S.; Vermehren, J.; Sarrazin, C. European, H. C. V. R. S. G.. 2019. Efficacy of Retreatment After Failed Direct-acting Antiviral Therapy in Patients With HCV Genotype 1-3 Infections. <i>Clinical Gastroenterology & Hepatology</i> , 06: 06	A5 Falscher Studientyp
20.	Gilad, A.; Fricker, Z. P.; Hsieh, A.; Thomas, D. D.; Zahorian, T. Nunes, D. P.. 2019. Sustained Improvement in Type 2 Diabetes Mellitus is Common after Treatment of Hepatitis C Virus with Direct-acting Antiviral Therapy. <i>Journal of Clinical Gastroenterology</i> , 53(8): 616-620	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
21.	Gorka, S.; Gulzar, G. M.; Yattoo, G. N.; Sodhi, J. S.; Dar, G. A.; Laway, M. A.; Kaushik, S.; Dhar, N.; Mushfiq, S. Aziz, R. A.. 2019. Genotype 1 and 3 Response to Velpatasvir and Sofosbuvir in Chronic Hepatitis C in the Kashmiri Population: an Observational Study. <i>Journal of clinical and experimental hepatology</i> ,	A1 Falsche Population
22.	Graham, J. A.; Torabi, J.; Ajaimy, M.; Akalin, E.; Liriano, L. E.; Azzi, Y.; Pynadath, C.; Greenstein, S. M.; Goldstein, D. Y.; Fox, A. S.; Weiss, J. M.; Powell, T. P.; Reinus, J. F.; Kinkhabwala, M. M. Rocca, J. P.. 2020. Transplantation of viral-positive hepatitis C-positive kidneys into uninfected recipients offers an opportunity to increase organ access. <i>Clinical Transplantation</i> , 34 (4) (no pagination)(e13833)	A1 Falsche Population
23.	Hezode, C.; Reau, N.; Svarovskaia, E. S.; Doehle, B. P.; Shanmugam, R.; Dvory-Sobol, H.; Hedskog, C.; McNally, J.; Osinusi, A.; Brainard, D. M.; Miller, M. D.; Mo, H.; Roberts, S. K.; O'Leary, J. G.; Shafraan, S. D. Zeuzem, S.. 2018. Resistance analysis in patients with genotype 1-6 HCV infection treated with sofosbuvir/velpatasvir in the phase III studies. <i>Journal of Hepatology</i> , 68(5): 895-903	A1 Falsche Population
24.	Hlaing, N. K. T.; Nangia, G.; Tun, K. T.; Lin, S.; Maung, M. Z.; Myint, K. T.; Kyaw, A. M. M.; Maung, S. T.; Sein Win, S.; Bwa, A. H.; Loza, B. L.; Win, K. M. Reddy, K. R.. 2019. High sustained virologic response in genotypes 3 and 6 with generic NS5A inhibitor and sofosbuvir regimens in chronic HCV in myanmar. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , 26(10): 1186-1199	A1 Falsche Population
25.	Izumi, N.; Takehara, T.; Chayama, K.; Yatsushashi, H.; Takaguchi, K.; Ide, T.; Kurosaki, M.; Ueno, Y.; Toyoda, H.; Kakizaki, S.; Tanaka, Y.; Kawakami, Y.; Enomoto, H.; Ikeda, F.; Jiang, D.; De-Oertel, S.; McNabb, B. L.; Camus, G.; Stamm, L. M.; Brainard, D. M.; McHutchison, J. G.; Mochida, S. Mizokami, M.. 2018. Sofosbuvir-velpatasvir plus ribavirin in Japanese patients with genotype 1 or 2 hepatitis C who failed direct-acting antivirals. <i>Hepatology International</i> , 12(4): 356-367	A1 Falsche Population
26.	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)	A1 Falsche Population
27.	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
28.	Kjellin, M.; Kileng, H.; Akaberi, D.; Palanisamy, N.; Duberg, A. S.; Danielsson, A.; Kristiansen, M. G.; Nojd, J.; Aleman, S.; Gutteberg, T.; Goll, R.; Lannergard, A. Lennerstrand, J.. 2019. Effect of the baseline Y93H resistance-associated substitution in HCV genotype 3 for direct-acting antiviral treatment: real-life experience from a multicenter study in Sweden and Norway. <i>Scandinavian Journal of Gastroenterology</i> , 54(8): 1042-1050	A1 Falsche Population
29.	Kronfli, N.; Nitulescu, R.; Cox, J.; Moodie, E. E. M.; Wong, A.; Cooper, C.; Gill, J.; Walmsley, S.; Martel-Laferrriere, 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

#	Quelle	Ausschlussgrund
30.	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
31.	Lichert, F.. 2017. HCV infection: Effects of sofosbuvir/velpatasvir on patient-reported outcomes (PROs) examined. [German]. <i>Zeitschrift für Gastroenterologie</i> , 55(8): 722-724	A1 Falsche Population
32.	Liu, C. H.; Sun, H. Y.; Liu, C. J.; Sheng, W. H.; Hsieh, S. M.; Lo, Y. C.; Liu, W. C.; Su, T. H.; Yang, H. C.; Hong, C. M.; Tseng, T. C.; Chen, P. J.; Chen, D. S.; Hung, C. C. Kao, J. H.. 2018. Generic velpatasvir plus sofosbuvir for hepatitis C virus infection in patients with or without human immunodeficiency virus coinfection. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> , 47(12): 1690-1698	A1 Falsche Population
33.	Liu, C. H.; Yu, M. L.; Peng, C. Y.; Hsieh, T. Y.; Huang, Y. H.; Su, W. W.; Cheng, P. N.; Lin, C. L.; Lo, C. C.; Chen, C. Y.; Chen, J. J.; Ma, Q.; Brooks-Rooney, C. Kao, J. H.. 2018. Comorbidities, concomitant medications and potential drug-drug interactions with interferon-free direct-acting antiviral agents in hepatitis C patients in Taiwan. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> , 48(11-12): 1290-1300	A1 Falsche Population
34.	Mangia, A.; Cenderello, G.; Copetti, M.; Verucchi, G.; Piazzolla, V.; Lorusso, C.; Santoro, R.; Squillante, M. M.; Orlandini, A.; Minisini, R. Ciancio, A.. 2019. SVR12 higher than 97% in GT3 cirrhotic patients with evidence of portal hypertension treated with SOF/VEL without ribavirin: A nation-wide cohort study. <i>Cells</i> , 8 (4) (no pagination)(313)	A1 Falsche Population
35.	Mangia, A.; Losappio, R.; Cenderello, G.; Potenza, D.; Mazzola, M.; De Stefano, G.; Terreni, N.; Copetti, M.; Minerva, N.; Piazzola, V.; Bacca, D.; Palmieri, V.; Sogari, F. Santoro, R.. 2018. Real life rates of sustained virological response (SVR) and predictors of relapse following DAA treatment in genotype 3 (GT3) patients with advanced fibrosis/cirrhosis. <i>PLoS ONE</i> , 13 (7) (no pagination)(e0200568)	A1 Falsche Population
36.	Martinello, M.; Dore, G. J.; Skurowski, J.; Bopage, R. I.; Finlayson, R.; Baker, D.; Bloch, M. Matthews, G. V.. 2016. Antiretroviral use in the CEASE cohort study and implications for direct-acting antiviral therapy in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 3(2)	A1 Falsche Population
37.	Masetti, C.; Lionetti, R.; Lupo, M.; Siciliano, M.; Giannelli, V.; Ponziani, F. R.; Teti, E.; Dell'Unto, C.; Francioso, S.; Brega, A.; Montalbano, M.; Visco-Comandini, U.; Taibi, C.; Galati, G.; Vespasiani Gentilucci, U.; Picardi, A.; Andreoni, M.; Pompili, M.; Pellicelli, A. M.; D'Offizi, G.; Gasbarrini, A.; De Santis, A. Angelico, M.. 2018. Lack of reduction in serum alpha-fetoprotein during treatment with direct antiviral agents predicts hepatocellular carcinoma development in a large cohort of patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , 25(12): 1493-1500	A5 Falscher Studientyp
38.	Mauss, S.; Buendgens, L.; Christensen, S.; Ingiliz, P.; Berger, F.; Huppe, D.; Simon, K. G.; Lutz, T.; Schewe, K.; Boesecke, C. Tacke, F.. 2019. Risk factors for remaining liver injury in patients with virological elimination of chronic hepatitis C. <i>Zeitschrift für Gastroenterologie</i> , 57(2): 139-147	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
39.	Merchante, N.; Rivero-Juarez, A.; Tellez, F.; Merino, D.; Rios-Villegas, M. J.; Villalobos, M.; Omar, M.; Rincon, P.; Rivero, A.; Perez-Perez, M.; Raffo, M.; Lopez-Montesinos, I.; Palacios, R.; Gomez-Vidal, M. A.; MacLas, J.Pineda, J. A.. 2018. Sustained virological response to direct-acting antiviral regimens reduces the risk of hepatocellular carcinoma in HIV/HCV-coinfected patients with cirrhosis. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> , 73(9): 2435-2443	A1 Falsche Population
40.	Mogalian, E.; Brainard, D. M.; Osinusi, A.; Moorehead, L.; Murray, B.; Ling, K. H. J.; Perry, R.; Curtis, C.; Lawitz, E.; Lasseter, K.; Marbury, T.Mathias, A.. 2018. Pharmacokinetics and Safety of Velpatasvir and Sofosbuvir/Velpatasvir in Subjects with Hepatic Impairment. <i>Clinical Pharmacokinetics</i> , 57(11): 1449-1457	A1 Falsche Population
41.	Moreno-Ramirez, M.; Villanego, F.; Vigara, L. A.; Cazorla, J. M.; Naranjo, J.; Garcia, T.; Merino, M. J.Mazuecos, A.. 2020. Direct-Acting Antiretroviral Therapy in Renal Transplant Recipients With Human Immunodeficiency Virus-Hepatitis C Virus Coinfection: Report of Our Experience and Literature Review. <i>Transplantation Proceedings</i> , 52(2): 523-526	A1 Falsche Population
42.	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
43.	Obolonczyk, L.; Siekierska-Hellmann, M.; Wisniewski, P.; Lewczuk, A.; Berendt-Obolonczyk, M.; Lakomy, A.; Michalska, Z.; Radowska, D.; Moszkowska, G.; Bianek-Bodzak, A.Sworczak, K.. 2017. Epidemiology, risk factors and prognosis of Interferon alpha induced thyroid disorders. A Prospective Clinical Study. <i>Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)</i> , 71: 842-849	A1 Falsche Population
44.	Oyake, N.; Shimada, T.; Murakami, Y.; Ishibashi, Y.; Satoh, H.; Suzuki, K.; Matsumori, A.Oda, T.. 2008. Hepatitis C virus infection as a risk factor for increased aortic stiffness and cardiovascular events in dialysis patients. <i>Journal of Nephrology</i> , 21(3): 345-353	A1 Falsche Population
45.	Oyake, N.; Shimada, T.; Murakami, Y.; Ishibashi, Y.; Satoh, H.; Suzuki, K.; Matsumory, A.Oda, T.. 2008. Hepatitis C virus infection as a risk factor for increased aortic stiffness and cardiovascular events in dialysis patients. <i>Journal of Nephrology</i> , 21(3): 345-53	A1 Falsche Population
46.	Paolucci, S.; Novazzi, F.; Piralla, A.; Maserati, R.; Gulminetti, R.; Novati, S.; Barbarini, G.; Sacchi, P.; Fratini, A.; Bellotti, L.Baldanti, F.. 2019. Viral dynamics among HCV infected patients with different genotypes treated with genotypic specific or pan-genotypic direct-acting antiviral agent combinations. <i>Infection and Drug Resistance</i> , 12: 1975-1984	A1 Falsche Population
47.	Pateria, P.; Jeffrey, G. P.; Macquillan, G.; Speers, D.; Ching, H.; Chinnaratha, M. A.; Watts, G. F.Adams, L. A.. 2016. The association between chronic hepatitis C infection and cardiovascular risk. <i>Internal Medicine Journal</i> , 46(1): 63-70	A2 Falsche Intervention
48.	Perez, A. B.; Chueca, N.; Garcia-Deltoro, M.; Martinez-Sapina, A. M.; Lara-Perez, M. M.; Garcia-Bujalance, S.; Aldamiz-Echevarria, T.; Vera-Mendez, F. J.; Pineda, J. A.; Casado, M.; Pascasio, J. M.; Salmeron, J.; Alados-Arboledas, J. C.; Poyato, A.; Tellez, F.; Rivero-Juarez, A.; Merino, D.; Vivancos-Gallego, M. J.; Rosales-Zabal, J. M.Garcia, F.. 2019. High efficacy of resistance-guided retreatment of HCV patients failing NS5A inhibitors in the real world. <i>Journal of Hepatology</i> , 71(5): 876-888	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
49.	Perez, A. B.; Chueca, N.; Macias, J.; Pineda, J. A.; Salmeron, J.; Rivero-Juarez, A.; Hidalgo-Tenorio, C.; Espinosa, M. D.; Tellez, F.; Von-Wichmann, M. A.; Omar, M.; Santos, J.; Hernandez-Quero, J.; Anton, J. J.; Collado, A.; Lozano, A. B.; Garcia-Deltoro, M.; Casado, M.; Pascasio, J. M.; Selfa, A.; Rosales, J. M.; De la Iglesia, A.; Arenas, J. I.; Garcia-Bujalance, S.; Rios, M. J.; Bernal, E.; Martinez, O.; Garcia-Herola, A.; Velez, M.; Rincon, P.Garcia, F.. 2019. Prevalence of resistance associated substitutions and efficacy of baseline resistance-guided chronic hepatitis C treatment in Spain from the GEHEP-004 cohort. PLoS ONE, 14 (8) (no pagination)(e0221231)	A1 Falsche Population
50.	Perry, W.; Carlson, M. D.; Barakat, F.; Hilsabeck, R. C.; Schiehser, D. M.; Mathews, C.Hassanein, T. I.. 2005. Neuropsychological test performance in patients co-infected with hepatitis C virus and HIV. Aids, 19(SUPPL. 3): S79-S84	A1 Falsche Population
51.	Piekarska, A.; Jablonowska, E.; Garlicki, A.; Sitko, M.; Mazur, W.; Jaroszewicz, J.; Czauz-Andrzejuk, A.; Buczynska, I.; Simon, K.; Lorenc, B.; Dybowska, D.; Halota, W.; Pawlowska, M.; Dobracka, B.; Berak, H.; Horban, A.; Tudrujek-Zdunek, M.; Tomasiewicz, K.; Janczewska, E.; Socha, L.; Laurans, L.; Parczewski, M.; Zarebska-Michaluk, D.; Pabjan, P.; Belica-Wdowik, T.; Baka-Cwierz, B.; Deron, Z.; Krygier, R.; Klapaczynski, J.; Citko, J.; Berkan-Kawinska, A.Flisiak, R.. 2020. Real life results of direct acting antiviral therapy for HCV infection in HIV-HCV-coinfected patients: Epi-Ter2 study. AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV, 32(6): 762-769	A5 Falscher Studientyp
52.	Pinero, F.; Mendizabal, M.; Ridruejo, E.; Herz Wolff, F.; Ameigeiras, B.; Anders, M.; Schinoni, M. I.; Reggiardo, V.; Palazzo, A.; Videla, M.; Alonso, C.; Santos, L.; Varon, A.; Figueroa, S.; Vistarini, C.; Adrover, R.; Fernandez, N.; Perez, D.; Tanno, F.; Hernandez, N.; Sixto, M.; Borzi, S.; Bruno, A.; Cocozzella, D.; Soza, A.; Descalzi, V.; Estepo, C.; Zerega, A.; de Araujo, A.; Cheinquer, H.Silva, M.. 2019. Treatment with direct-acting antivirals for HCV decreases but does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma. Liver International, 39(6): 1033-1043	A1 Falsche Population
53.	Ponti, M. L.; Comitini, F.; Murgia, D.; Ganga, R.; Canu, R.; Dessi, C.; Foschini, M. L.; Leoni, G.; Morittu, M.; Perra, M.; Pilia, M. P.; Casini, M. R.; Zappu, A.Origina, R.. 2019. Impact of the direct-acting antiviral agents (DAAs) on chronic hepatitis C in Sardinian patients with transfusion-dependent Thalassemia major. Digestive and Liver Disease, 51(4): 561-567	A1 Falsche Population
54.	Pritchard, H.; Jandhyala, D.; Hosry, J.; Angelidakis, G.Torres, H. A.. 2020. Salvage therapy in cancer patients with hepatitis C without sustained virologic response after direct-acting antivirals-A prospective study. JGH Open, 4(3): 541-544	A5 Falscher Studientyp
55.	Ran, X.; Xie, H.Li, W.. 2020. Sustained virologic response rates of sofosbuvir and velpatasvir in patients with hepatitis c genotype 3: A meta-analysis. Hepatitis Monthly, 20 (1) (no pagination)(e98798)	A1 Falsche Population
56.	Rossi, C.; Butt, Z. A.; Wong, S.; Buxton, J. A.; Islam, N.; Yu, A.; Darvishian, M.; Gilbert, M.; Wong, J.; Chapinal, N.; Binka, M.; Alvarez, M.; Tyndall, M. W.; Kraiden, M.Janjua, N. Z.. 2018. Hepatitis C virus reinfection after successful treatment with direct-acting antiviral therapy in a large population-based cohort. Journal of Hepatology, 69(5): 1007-1014	A1 Falsche Population
57.	Rubin, L. H.; Li, Y.; Fitzgerald, K. C.; Dastgheyb, R.; Spence, A. B.; Maki, P. M.; Sharma, A.; Gustafson, D. R.; Milam, J.; Weber, K. M.; Adimora, A. A.; Haughey, N. J.; Ofotokun, I.; Fischl, M. A.; Konkle-Parker, D.; Xu, Y.Williams, D. W.. 2020. Associations between Antiretrovirals and Cognitive Function in Women with HIV. Journal of Neuroimmune Pharmacology.,	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
58.	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
59.	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	A2 Falsche Intervention
60.	Simoës, C. C.; Saldarriaga, O. A.; Utay, N. S.; Stueck, A. E.; Merwat, S. K.; Merwat, S. N.; Schiano, T. D.; Fiel, M. I. Stevenson, H. L.. 2019. Direct-Acting Antiviral Treatment of Patients with Hepatitis C Resolves Serologic and Histopathologic Features of Autoimmune Hepatitis. <i>Hepatology Communications</i> , 3(8): 1113-1123	A1 Falsche Population
61.	Soria, A.; Fava, M.; Bernasconi, D. P.; Lapadula, G.; Colella, E.; Valsecchi, M. G.; Migliorino, G. M.; D'Ambrosio, R.; Landonio, S.; Schiavini, M.; Spinetti, A.; Carriero, C.; Degasperis, E.; Cologni, G.; Gatti, F.; Vigano, P.; Hasson, H.; Uberti-Foppa, C.; Pasulo, L.; Baiguera, C.; Rossotti, R.; Vinci, M.; Puoti, M.; Giorgini, A.; Menzaghi, B.; Lombardi, A.; Pan, A.; Aghemo, A.; Grossi, P. A.; Boldizzoni, R.; Colombo, S.; Vigano, M.; Rumi, M. G.; Del Poggio, P.; Valenti, L.; Giglio, O.; De Bona, A.; d'Arminio Monforte, A.; Colombo, A.; Spinelli, O.; Pigozzi, M. G.; Molteni, C.; Bonfanti, P.; Terreni, N.; Perini, P.; Capretti, A.; Bella, D.; Liani, C.; Polo, S.; Aimo, G.; Pagnucco, L.; Bhoori, S.; Centenaro, R.; Graffeo, M.; Ciaccio, A.; Dionigi, E.; Lazzaroni, S.; Carderi, I.; Di Marco, M.; Rizzardini, G.; Noventa, F.; Lampertico, P. Fagioli, S.. 2020. Comparison of three therapeutic regimens for genotype-3 hepatitis C virus infection in a large real-life multicentre cohort. <i>Liver International</i> , 40(4): 769-777	A1 Falsche Population
62.	Suda, T.; Okawa, O.; Masaoka, R.; Gyotoku, Y.; Tokutomi, N.; Katayama, Y. Tamano, M.. 2017. Shear wave elastography in hepatitis C patients before and after antiviral therapy. <i>World Journal of Hepatology</i> , 9(1): 64-68	A1 Falsche Population
63.	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
64.	Takaoka, Y.; Miura, K.; Morimoto, N.; Kakizaki, S.; Ikegami, T.; Ueno, T.; Arai, H.; Hatanaka, T.; Tahara, T.; Murohisa, T.; Namikawa, M.; Naganuma, A.; Ohtake, T.; Horiuchi, K.; Asano, T.; Kamoshida, T.; Tano, S.; Fukaya, Y.; Kosone, T.; Watanabe, S.; Tsukui, M.; Hirose, T.; Nomoto, H.; Goka, R.; Maeda, H.; Sato, N.; Isoda, N. Yamamoto, H.. 2020. Efficacy and safety of 12-week sofosbuvir/velpatasvir treatment of patients with decompensated liver cirrhosis caused by hepatitis C virus infection. [Japanese]. <i>Acta Hepatologica Japonica</i> , 61(5): 276-278	A1 Falsche Population
65.	Vakiti, A.; Cho, M. H.; Lee, W.; Liang, J. J.; Lalos, A. T. Fishbein, D. A.. 2019. Use of direct-acting antivirals for hepatitis C viral infection and association with intrahepatic cholangiocarcinoma: Is there a linkage?. <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i> , 25(7): 1743-1748	A1 Falsche Population
66.	Valdez-Hernandez, P.; Rodriguez-Aguilar, E. F.; Paez-Zayas, V. M.; Lizarraga-Gomez, E. Garcia-Juarez, I.. 2018. Proposal for a simple scheme of direct-action antivirals for HCV treatment in a low budget public health system. [Spanish]. <i>Salud publica de Mexico</i> , 60(6): 738-740	A5 Falscher Studientyp

#	Quelle	Ausschlussgrund
67.	Valencia, J.; Alvaro-Meca, A.; Troya, J.; Cuevas, G.; Gutierrez, J.; Morro, A.; Alvarez, J.; Pulido, L.; Canamares, I.; Escobar, I.; Moreno, S. Ryan, P.. 2019. High rates of early HCV reinfection after DAA treatment in people with recent drug use attended at mobile harm reduction units. <i>International Journal of Drug Policy</i> , 72: 181-188	A5 Falscher Studientyp
68.	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	A1 Falsche Population
69.	Vitrone, M.; Parrella, A.; Albinini, 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
70.	Vold Jo, H.; Aas, C. F.; Buljovic, V. B.; Chalabianloo, F.; Daltveit, J. T.; Alpers, S. E.; Fadnes, L. T.; Eriksen, T. F.; Gundersen, P.; Hille, V.; Haberg, K. H.; Johansson, K. A.; Leiva, R. A.; Carlsen, S. E. L.; Bonnier, M. L.; Loras, L.; Loberg, E. M.; Nordbotn, M. H.; Nygard, C.; Olsvold, M.; Ohldieck, C.; Sivertsen, L.; Torjussen, H.; Vold, J. H.; Okland, J. M.; Eielsen, T. L.; Maldonado, N. L. O.; Wilk, E. J.; Bjornestad, R.; Lygren, O. J.; Pierron, M. C.; Dalgard, O.; Midgard, H.; Skurtveit, S. Vickerman, P.. 2019. Integrated treatment of hepatitis C virus infection among people who inject drugs: study protocol for a randomised controlled trial (INTRO-HCV). <i>BMC Infectious Diseases</i> , 19 (1) (no pagination)(943)	A7 Falscher Publikationstyp
71.	von Felden, J.; Vermehren, J.; Ingiliz, P.; Mauss, S.; Lutz, T.; Simon, K. G.; Busch, H. W.; Baumgarten, A.; Schewe, K.; Hueppe, D.; Boesecke, C.; Rockstroh, J. K.; Daeumer, M.; Luebke, N.; Timm, J.; Schulze zur Wiesch, J.; Sarrazin, C. Christensen, S.. 2018. High efficacy of sofosbuvir/velpatasvir and impact of baseline resistance-associated substitutions in hepatitis C genotype 3 infection. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> , 47(9): 1288-1295	A1 Falsche Population
72.	Wu, S.; Zhang, J. Guangqing, L.. 2010. Comparison of decompensated cirrhosis with and without patent paraumbilical vein. <i>Journal of Diagnostic Medical Sonography</i> , 26(3): 143-146	A1 Falsche Population
73.	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)	A1 Falsche Population
74.	Yoon, M. S.; Obermann, M.; Dockweiler, C.; Assert, R.; Canbay, A.; Haag, S.; Gerken, G.; Diener, H. C. Katsarava, Z.. 2011. Sensory neuropathy in patients with cryoglobulin negative hepatitis-C infection. <i>Journal of Neurology</i> , 258(1): 80-88	A1 Falsche Population
75.	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

#	Quelle	Ausschlussgrund
76.	Younossi, Z. M.; Stepanova, M.; Jacobson, I. M.; Asselah, T.; Gane, E. J.; Lawitz, E.; Foster, G. R.; Roberts, S. K.; Thompson, A. J.; Willems, B. E.; Welzel, T. M.; Pearlman, B.; Younossi, I.; Racila, A. Henry, L.. 2018. Sofosbuvir and velpatasvir with or without voxilaprevir in direct-acting antiviral-naive chronic hepatitis C: patient-reported outcomes from POLARIS 2 and 3. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> , 47(2): 259-267	A1 Falsche Population
77.	Younossi, Z. M.; Stepanova, M.; Younossi, I.; Papatheodoridis, G.; Janssen, H. L. A.; Agarwal, K.; Nguyen, M. H.; Gane, E.; Tsai, N. Nader, F.. 2019. Patient-reported outcomes in patients chronic viral hepatitis without cirrhosis: The impact of hepatitis B and C viral replication. <i>Liver International</i> , 39(10): 1837-1844	A1 Falsche Population
78.	Zalawadiya, S. K.; Lindenfeld, J.; Shah, A.; Wigger, M.; Danter, M.; Brinkley, D. M.; Menachem, J.; Punnoose, L.; Balsara, K.; Brown Sacks, S.; Ooi, H.; Perri, R.; Awad, J.; Smith, S.; Fowler, R.; O'Dell, H.; Darragh, C.; Ruzevich-Scholl, S. Schlendorf, K.. 2020. Trends in Renal Function among Heart Transplant Recipients of Donor-Derived Hepatitis C Virus. <i>ASAIO Journal</i> , : 553-558	A1 Falsche Population
79.	Zou, W. Y.; Choi, K.; Kramer, J. R.; Yu, X.; Cao, Y.; El-Serag, H. B. Kanwal, F.. 2019. Risk of Hepatocellular Cancer Recurrence in Hepatitis C Virus+ Patients Treated with Direct-Acting Antiviral Agents. <i>Digestive Diseases and Sciences</i> , 64(11): 3328-3336	A1 Falsche Population

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**Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren**

Tabelle 4-59 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge (Anhang 4-D)	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-6)
ClinicalTrials.gov	97	(Laufende Nr. 1-97)	0
EU-CTR	26	(Laufende Nr. 98-123)	0
ICTRP	112	(Laufende Nr. 124-235)	0
Summe	$\Sigma=235$	$\Sigma=235$	$\Sigma=0$

Tabelle 4-60 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01457755	Gilead Sustained Virologic Response (SVR) Registry. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457755	A1 Falsche Population
(2)	NCT01457768	A Gilead Sequence Registry of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457768	A1 Falsche Population
(3)	NCT01740791	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-5816 in Subjects With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740791	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(4)	NCT01817985	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics of GS-5816 in Subjects With Normal Hepatic Function and Moderate or Severe Hepatic Impairment. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817985	A1 Falsche Population
(5)	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: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826981	A1 Falsche Population
(6)	NCT01858766	Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858766	A1 Falsche Population
(7)	NCT01909804	Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-experienced Subjects With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909804	A1 Falsche Population
(8)	NCT02002767	Pharmacokinetics of GS-5816 in Subjects With Normal Renal Function and Severe Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02002767	A1 Falsche Population
(9)	NCT02057003	Real-life Security and Efficacy of DAA-based Therapy in HCV/HIV-Coinfected Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057003	A1 Falsche Population
(10)	NCT02064049	Surveillance and Treatment of Prisoners With Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064049	A1 Falsche Population
(11)	NCT02185794	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9857 in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185794	A1 Falsche Population
(12)	NCT02201901	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV Infection and Child-Pugh Class B Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201901	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(13)	NCT02201940	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201940	A1 Falsche Population
(14)	NCT02201953	Comparison of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks With Sofosbuvir and Ribavirin for 24 Weeks in Adults With Chronic Genotype 3 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201953	A1 Falsche Population
(15)	NCT02202980	Efficacy and Safety of Oral Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202980	A1 Falsche Population
(16)	NCT02220998	Comparison of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks With Sofosbuvir and Ribavirin for 12 Weeks in Adults With Chronic Genotype 2 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220998	A1 Falsche Population
(17)	NCT02300103	Efficacy And Safety Of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination With Ribavirin in Chronic HCV Infected Adults Who Participated in a Prior Gilead Sponsored HCV Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300103	A1 Falsche Population
(18)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333292	A1 Falsche Population
(19)	NCT02336139	A Phase II Trial of Sofosbuvir (SOF) and GS-5816 for People With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Recent Injection Drug Use. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336139	A1 Falsche Population
(20)	NCT02346721	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346721	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(21)	NCT02378935	Safety and Efficacy of Voxilaprevir Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02378935	A1 Falsche Population
(22)	NCT02378961	Safety and Efficacy of Voxilaprevir Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Non-Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02378961	A1 Falsche Population
(23)	NCT02468648	Viral Kinetics, Interferon Stimulated Genes (ISGs) and mirRNA Among Subjects Infected With Different Hepatitis C Virus Genotypes During Therapy With Sofosbuvir and GS-5816. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02468648	A1 Falsche Population
(24)	NCT02480712	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480712	A1 Falsche Population
(25)	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: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02510300	A5 Falscher Studientyp
(26)	NCT02533427	Effect of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination on the Pharmacokinetics of a Representative Hormonal Contraceptive Medication, Norgestimate/Ethinyl Estradiol. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533427	A1 Falsche Population
(27)	NCT02536313	Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination With or Without Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection Previously Treated With a Direct Acting Antiviral Regimen. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536313	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(28)	NCT02607735	Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in Adults With Chronic HCV Infection Who Have Previously Received Treatment With Direct-Acting Antiviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607735	A1 Falsche Population
(29)	NCT02607800	Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir and Sofosbuvir/Velpatasvir in Adults With Chronic HCV Infection Who Have Not Previously Received Treatment With Direct-Acting Antiviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607800	A1 Falsche Population
(30)	NCT02625909	Randomised Study of Interferon-free Treatment for Recently Acquired Hepatitis C in PWID and People With HIV Coinfection.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625909	A1 Falsche Population
(31)	NCT02639247	Safety and Efficacy of SOF/VEL/VOX FDC for 12 Weeks and SOF/VEL for 12 Weeks in DAA-Experienced Adults With Chronic HCV Infection Who Have Not Received an NS5A Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639247	A1 Falsche Population
(32)	NCT02639338	Safety and Efficacy of SOF/VEL/VOX FDC for 8 Weeks and SOF/VEL for 12 Weeks in Adults Chronic Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639338	A1 Falsche Population
(33)	NCT02657694	Reviewing DAA Efficacy Managing Patient Treatment In Online Neighbourhoods. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657694	A1 Falsche Population
(34)	NCT02671500	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic HCV. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02671500	A1 Falsche Population
(35)	NCT02722837	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722837	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(36)	NCT02728206	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in HCV-Infected Adults Who Are Undergoing Liver Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728206	A1 Falsche Population
(37)	NCT02745535	Safety, Tolerability and Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Subjects With Previous DAA Experience. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745535	A1 Falsche Population
(38)	NCT02781558	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination (FDC) and Sofosbuvir/Velpatasvir FDC and Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781558	A1 Falsche Population
(39)	NCT02781571	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Have Received a Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781571	A1 Falsche Population
(40)	NCT02822794	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin for 12 or 24 Weeks in Participants With Chronic Genotype 1 or 2 Hepatitis C Virus Infection Who Have Previously Failed a Direct-Acting Antiviral-Containing Regimen. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02822794	A1 Falsche Population
(41)	NCT02836925	Ledipasvir+Sofosbuvir and Sofosbuvir+Velpatasvir for Pts With Indolent Bcell Lymphoma Associated With HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836925	A1 Falsche Population
(42)	NCT02938013	deLIVER: Direct Acting Antiviral Effects on the Liver. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938013	A1 Falsche Population
(43)	NCT02994056	Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin for 12 Weeks in Participants With Chronic HCV Infection and Child-Pugh-Turcotte Class C Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994056	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(44)	NCT02996682	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir ± Ribavirin for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection and Decompensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996682	A1 Falsche Population
(45)	NCT03018353	Curing HCV in Incarcerated Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018353	A1 Falsche Population
(46)	NCT03022981	Sofosbuvir/Velpatasvir in Adolescents and Children With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022981	A5 Falscher Studientyp
(47)	NCT03032666	Sofosbuvir/Ledipasvir for Hepatitis C Genotype 1-6 in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia: An Open Label Trial. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032666	A1 Falsche Population
(48)	NCT03036852	Sofosbuvir/Velpatasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Are on Dialysis for End Stage Renal Disease. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036852	A1 Falsche Population
(49)	NCT03057847	Sofosbuvir/Velpatasvir in Postpartum Women With Opioid Use Disorder and Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057847	A1 Falsche Population
(50)	NCT03074331	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074331	A1 Falsche Population
(51)	NCT03086044	Transplanting Hepatitis C Positive Thoracic Organs. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086044	A1 Falsche Population
(52)	NCT03112044	Lung Transplant HCV, Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112044	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(53)	NCT03118843	Safety And Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118843	A1 Falsche Population
(54)	NCT03164902	Digimeds to Optimize Adherence in Patients With Hepatitis C and Increased Risk for Nonadherence. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164902	A1 Falsche Population
(55)	NCT03207399	Lung Transplantation in Chronic HCV Infection With Post Transplant EPCLUSA Treatment. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207399	A1 Falsche Population
(56)	NCT03208127	DAA Treatment in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208127	A1 Falsche Population
(57)	NCT03222531	Expanding the Pool in Orthotopic Heart Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03222531	A1 Falsche Population
(58)	NCT03235154	A Pilot Study of Treating HCV at a Psychiatrist-staffed Outpatient Addiction Clinic. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235154	A1 Falsche Population
(59)	NCT03249194	Hepatitis C Virus Donor Positive Kidney Transplantation for Hepatitis C Virus Negative Recipients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249194	A1 Falsche Population
(60)	NCT03250910	Generic VEL/SOF With or Without RBV for HIV/HCV Coinfected Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03250910	A1 Falsche Population
(61)	NCT03313414	HCV Post-Exposure Prophylaxis for Health Care Workers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313414	A1 Falsche Population
(62)	NCT03377478	Expanding the Pool in Lung Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03377478	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(63)	NCT03383419	Transplant of Redeemed Organs by Judicious Administration of New Direct-Acting Antivirals for Hepatitis-C Heart Recipients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03383419	A1 Falsche Population
(64)	NCT03389061	Bioequivalence Study of Crushed Sofosbuvir/Velpatasvir Compared to the Whole Tablet. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389061	A1 Falsche Population
(65)	NCT03423641	An Observational Study of the Safety of Direct-acting Antivirals in Patients With Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423641	A1 Falsche Population
(66)	NCT03483987	Re-treatment of HCV Following DAA Failure. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483987	A1 Falsche Population
(67)	NCT03492112	A Test and Treat Intervention among Current People Who Inject Drugs With HCV Attending Needle and Syringe Programs. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492112	A1 Falsche Population
(68)	NCT03501550	Study of CDI-31244 in Combination With Sofosbuvir (SOF) and Velpatasvir (VEL). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03501550	A1 Falsche Population
(69)	NCT03512210	Monitoring SOF/VEL in Treatment Naïve, HCV Participants With Active Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512210	A1 Falsche Population
(70)	NCT03513393	Influence of Cola on the Absorption of the HCV Agent Velpatasvir in Combination With PPI Omeprazole. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513393	A1 Falsche Population
(71)	NCT03549312	Switch to Genvoya Followed by HCV Therapy With Epclusa Followed by Simplification of HIV Therapy With Biktarvy in Patients With HIV-HCV Co-Infected Subjects on Opioid Substitution Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549312	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(72)	NCT03570112	Transmission of Chronic Hepatitis C in Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570112	A1 Falsche Population
(73)	NCT03579576	Simplified Antiviral Treatment Strategy for Hepatitis C in Myanmar. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579576	A1 Falsche Population
(74)	NCT03619837	Prevention of De Novo HCV With Antiviral HCV Therapy Post-Liver and Post-Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619837	A1 Falsche Population
(75)	NCT03625687	Pan-genotypic Direct Acting Antiviral Therapy in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Lung Transplant. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625687	A1 Falsche Population
(76)	NCT03627546	HCV Seek, Test and Rapid Treatment for Young PWID. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627546	A1 Falsche Population
(77)	NCT03702218	Hepatitis C Positive Donor Into Hepatitis C Negative Recipients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702218	A1 Falsche Population
(78)	NCT03724149	Transplanting Hepatitis C Lungs Into Negative Lung Recipients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724149	A1 Falsche Population
(79)	NCT03776760	Strategies for Hepatitis C Testing and Treatment in Aboriginal Communities That Lead to Elimination. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776760	A1 Falsche Population
(80)	NCT03801707	Utilization of Hepatitis C Positive Kidneys in Negative Recipients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801707	A1 Falsche Population
(81)	NCT03809533	The Use of Hepatitis C Positive Kidneys in Hepatitis C Negative Kidney Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809533	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(82)	NCT03818308	Trial for the Treatment of Acute Hepatitis C for 8 Weeks With Sofosbuvir/Velpatasvir. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818308	A1 Falsche Population
(83)	NCT03819322	The Use of Hepatitis C Positive Livers in Hepatitis C Negative Liver Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03819322	A1 Falsche Population
(84)	NCT03820258	Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) Fixed Dose Combination (FDC) in Adolescents and Children With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820258	A2 Falsche Intervention
(85)	NCT03823911	Cardiovascular Disease in HIV and Hepatitis C: Risk Outcomes After Hepatitis C Eradication. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823911	A1 Falsche Population
(86)	NCT03887637	Real-world Effectiveness and Safety of Treatment With DAAs in Patients With CHC(Chronic Hepatitis C). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03887637	A1 Falsche Population
(87)	NCT03888729	Simplifying HCV Treatment in Rwanda for Elsewhere in the Developing World: Pangenotypic and Retreatment Study (SHARED3). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03888729	A1 Falsche Population
(88)	NCT03891550	Micro-elimination of Hepatitis C Virus Infection in Uremics. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891550	A1 Falsche Population
(89)	NCT03949764	The Kentucky Viral Hepatitis Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03949764	A1 Falsche Population
(90)	NCT03981445	Integrated HIV Prevention and HCV Care for PWID. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03981445	A1 Falsche Population
(91)	NCT03987503	The No One Waits Study: Acceptability and Feasibility of Community-based Point-of-diagnosis HCV Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03987503	A1 Falsche Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(92)	NCT04039698	Monitoring of Hepatitis C Treatment Using Telemedicine - a Clinical Trial in Public Health System in Brazil. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04039698	A1 Falsche Population
(93)	NCT04047680	eGFR Evolution in HCV Patients Receiving SOF-based or SOF-free DAAs. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04047680	A1 Falsche Population
(94)	NCT04075916	A Trial of Transplanting Hepatitis C Kidneys Into Hepatitis C-Negative Kidney Recipients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04075916	A1 Falsche Population
(95)	NCT04112303	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection and Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04112303	A1 Falsche Population
(96)	NCT04211909	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211909	A1 Falsche Population
(97)	NCT04382404	Treatment of Chronic Hepatitis C During Pregnancy With Sofosbuvir/Velpatasvir. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04382404	A1 Falsche Population
EU-CTR			
(98)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	A1 Falsche Population
(99)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(100)	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-.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001249-26	A1 Falsche Population
(101)	2014-001682-27	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks with Sofosbuvir and Ribavirin for 24 Weeks in Subje.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001682-27	A1 Falsche Population
(102)	2014-001683-35	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Subjects with Chronic.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001683-35	A1 Falsche Population
(103)	2014-003898-42	An Open Label Study of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed-Dose Combination in Subjects with Chronic HCV Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003898-42	A1 Falsche Population
(104)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004674-42	A5 Falscher Studientyp
(105)	2015-000178-36	A phase II, open-label, single arm, multicentre, international trial of sofosbuvir and GS-5816 for people with chronic hepatitis C virus infection and recent injection drug use. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000178-36	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(106)	2015-001956-31	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001956-31	A1 Falsche Population
(107)	2015-002996-12	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir f... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002996-12	A1 Falsche Population
(108)	2015-003001-42	A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 weeks in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003001-42	A1 Falsche Population
(109)	2015-003167-10	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003167-10	A1 Falsche Population
(110)	2015-003455-21	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Di.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003455-21	A1 Falsche Population
(111)	2015-003460-36	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks Compared to Sofosbuvir/Velpa... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003460-36	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(112)	2015-004243-39	A randomised study of interferon-free treatment for recently acquired hepatitis C in people who inject drugs and people with HIV coinfection.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39	A1 Falsche Population
(113)	2016-000416-15	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Subjects with Chronic HCV Infection who have Received a Liver Transp.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000416-15	A1 Falsche Population
(114)	2016-000417-73	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination (FDC) and Sofosbuvir/Velpatasvir FDC and Ribavirin in Subje.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000417-73	A1 Falsche Population
(115)	2016-000599-87	Response guided therapy with daclatasvir, sofosbuvir and ribavirin for 12 or 24 weeks in patients with genotype 3 chronic hepatitis C virus: is longer therapy worthwhile?. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000599-87	A1 Falsche Population
(116)	2016-002446-23	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in Adolescents and Children with Chronic HCV Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002446-23	A5 Falscher Studientyp
(117)	2016-003066-10	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Chronic HCV Infection and C.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003066-10	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(118)	2016-003625-42	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Subjects with Chronic HCV Infection Who are on Dialysis for End Stage Renal Di.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003625-42	A1 Falsche Population
(119)	2016-003941-27	Bioequivalence study of CRUshed Sofosbuvir/velpAtasvir compared to the whole tablet (CRUSADE-1)/Hep-NED004. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003941-27	A1 Falsche Population
(120)	2017-000179-98	An Open-Label Study to Evaluate the Safety And Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000179-98	A1 Falsche Population
(121)	2017-004044-37	A Phase 1 Relative Bioavailability and Food Effect Study of a Pediatric Oral Granule Formulation of SOF/VEL in Healthy Adult Subjects.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004044-37	A1 Falsche Population
(122)	2018-000480-87	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed Dose Combination in Adolescents and Chil.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000480-87	A2 Falsche Intervention
(123)	2018-003474-27	Multicenter trial for the treatment of acute Hepatitis C for 8 weeks with Sofosbuvir/Velpatasvir fix dose combination - The HepNet Acute HCV-V study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003474-27	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
WHO-ICTRP			
(124)	ACTRN12618001939280	Sofosbuvir/Velpatasvir and Mental Health Impact in people with Lived Experience and Hepatitis C infection - SMILE-C Trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001939280	A1 Falsche Population
(125)	ACTRN12619000054112	A study of therapy for hepatitis C in pregnancy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000054112	A1 Falsche Population
(126)	ChiCTR1800020246	Study for Antiviral Therapy of Patients Co-infected with HIV and HCV. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800020246	A1 Falsche Population
(127)	ChiCTR1900027793	Two direct antiviral drugs in the clinical effect of reverse c liver fibrosis multicenter prospective cohort study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900027793	A1 Falsche Population
(128)	ChiCTR2000033390	The efficacy and safety of 12-week SOF/VEL regimen combined with prophylactic use of TAF for treatment-naive genotype 1-6 HCV/HBV co-infection adult patients with or without compensated cirrhosis in China: a multi-center, prospective, single-arm, open-label trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033390	A1 Falsche Population
(129)	CTRI/2017/02/007798	A Clinical Study to Investigate Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Patients with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/007798	A1 Falsche Population
(130)	CTRI/2018/08/015359	A clinical trial to study safety and efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir fixed dose combination in adult Indian patients with HCV infections. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/08/015359	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(131)	CTRI/2019/04/018385	Improvement of Mood and Cognition in patients with chronic hepatitis C infection after specific treatment for HCV. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018385	A1 Falsche Population
(132)	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: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000945-19-DE	A1 Falsche Population
(133)	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: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000946-39-DE	A1 Falsche Population
(134)	EUCTR2014-001682-27-GB	A trial looking at the treatment of SOF/GS-5816 for 12 weeks against the treatment of Sofosbuvir and Ribavirin for 24 weeks in patients with hepatitis C infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001682-27-GB	A1 Falsche Population
(135)	EUCTR2014-001683-35-DE	A trial looking at the treatment of SOF/GS-5816 for 12 weeks in patients with hepatitis C infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001683-35-DE	A1 Falsche Population
(136)	EUCTR2014-003898-42-DE	A trial looking at the treatment of SOF/GS-5816 in patients with hepatitis C infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003898-42-DE	A1 Falsche Population
(137)	EUCTR2015-001956-31-DK	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001956-31-DK	A1 Falsche Population
(138)	EUCTR2015-002996-12-GB	A trial investigating the safety and efficacy of the drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 for 8 weeks against Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 weeks for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002996-12-GB	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(139)	EUCTR2015-003001-42-SE	A trial looking at the treatment of Sofosbuvir/Velpatasvir in patients with hepatitis C infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003001-42-SE	A1 Falsche Population
(140)	EUCTR2015-003167-10-DE	A trial investigating the safety and efficacy of the drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 for 12 weeks against Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 weeks for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003167-10-DE	A1 Falsche Population
(141)	EUCTR2015-003455-21-DE	A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003455-21-DE	A1 Falsche Population
(142)	EUCTR2015-003460-36-DE	A trial investigating the safety and efficacy of the drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 for 8 weeks against Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 weeks for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003460-36-DE	A1 Falsche Population
(143)	EUCTR2015-004243-39-GB	A study to evaluate how effective, safe and tolerable Sofosbuvir/Velpatasvir is when taken by people with recent hepatitis C virus infection, in particular whether the length of treatment can be shortened. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004243-39-GB	A1 Falsche Population
(144)	EUCTR2015-004243-39-NL	The purpose of this study is to evaluate how effective, safe and tolerable Sofosbuvir (SOF)/Velpatasvir(VEL) is when taken by people with recent hepatitis C virus (HCV) infection, in particular whether the length of treatment can be shortened. Study participants will be randomly (occur by chance) assigned into one of the two different groups. The short treatment duration group will receive SOF/VEL for 6 weeks and the standard treatment duration group will receive SOF/VEL for 12 weeks. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004243-39-NL	A1 Falsche Population
(145)	EUCTR2016-000416-15-GB	A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000416-15-GB	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(146)	EUCTR2016-000417-73-ES	A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000417-73-ES	A1 Falsche Population
(147)	EUCTR2016-000599-87-GB	Treatment for type 3 chronic hepatitis C virus infection: comparing 12 and 24 weeks of antiviral drugs - is longer therapy worthwhile?. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000599-87-GB	A1 Falsche Population
(148)	EUCTR2016-002446-23-GB	A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir for Adolescents and Children with hepatitis C. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002446-23-GB	A5 Falscher Studientyp
(149)	EUCTR2016-003625-42-GB	A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir for Subjects with hepatitis C who are on dialysis for kidney disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003625-42-GB	A1 Falsche Population
(150)	EUCTR2016-003941-27-NL	Epclusa blood concentrations after crushing the tablet compared to the whole tablet. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003941-27-NL	A1 Falsche Population
(151)	EUCTR2017-000179-98-GB	A trial investigating the safety and efficacy of the drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for 12 weeks for subjects who took part in a previous hepatitis C treatment study conducted by Gilead. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000179-98-GB	A1 Falsche Population
(152)	EUCTR2018-000480-87-DE	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed Dose Combination in Adolescents and Children with Chronic HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000480-87-DE	A2 Falsche Intervention
(153)	EUCTR2018-003474-27-DE	Multicenter trial for the treatment of acute Hepatitis C with Sofosbuvir/Velpatasvir. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003474-27-DE	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(154)	IRCT20130812014333N145	Comparative assessment of the efficacy and safety of add on-treatment with “Sofosbuvir standard of care therapeutic regimen Velpatasvir” to “standard of care therapeutic regimen” in patients with COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130812014333N145	A1 Falsche Population
(155)	IRCT20170614034526N4	Efficacy & Safety of Velpatasvir-Sofosbuvir combination in treatment of Hepatitis-C patients of Pakistan, Phase-IV Interventional Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170614034526N4	A1 Falsche Population
(156)	ISRCTN61522291	VIETNarms: a multi-arm trial of HCV treatment strategies in Vietnam. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN61522291	A1 Falsche Population
(157)	JPRN-UMIN000035511	Study of real world efficacy and drug resistance associated substitutions of Sofosbuvir and Velpatasvir treatment for patients with HCV infection. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035511	A1 Falsche Population
(158)	JPRN-UMIN000035625	Efficacy and safety of sofosbuvir/belpatasvir combination tablets for patients infected with pan-genotypic hepatitis C virus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035625	A1 Falsche Population
(159)	JPRN-UMIN000035711	Evaluation of the efficacy of sofosbuvir and velpatasvir in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: a prospective study in real life settings. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035711	A1 Falsche Population
(160)	JPRN-UMIN000035713	Evaluation of the efficacy of sofosbuvir/velpatasvir and ribavirin in Japanese hepatitis C patients who failed direct-acting antiviral agents: a prospective study in real life settings. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035713	A1 Falsche Population
(161)	JPRN-UMIN000038587	Efficacy and safety of Sofosbuvir / Velpatasvir combination therapy for type C decompensated cirrhosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038587	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(162)	JPRN-UMIN000040609	Relationship between sofosbuvir + velpatasvir + ribavirin combination therapy and drug resistance mutation for DAA treatment failure cases. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040609	A1 Falsche Population
(163)	NCT01740791	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-5816 in Subjects With Chronic HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01740791	A1 Falsche Population
(164)	NCT01817985	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics of GS-5816 in Subjects With Normal Hepatic Function and Moderate or Severe Hepatic Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01817985	A1 Falsche Population
(165)	NCT01858766	Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Chronic HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01858766	A1 Falsche Population
(166)	NCT01909804	Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-experienced Subjects With Chronic HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01909804	A1 Falsche Population
(167)	NCT02002767	Pharmacokinetics of GS-5816 in Subjects With Normal Renal Function and Severe Renal Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02002767	A1 Falsche Population
(168)	NCT02064049	Surveillance and Treatment of Prisoners With Hepatitis C. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064049	A1 Falsche Population
(169)	NCT02185794	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9857 in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02185794	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(170)	NCT02201901	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV Infection and Child-Pugh Class B Cirrhosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02201901	A1 Falsche Population
(171)	NCT02202980	Efficacy and Safety of Oral Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202980	A1 Falsche Population
(172)	NCT02220998	Comparison of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks With Sofosbuvir and Ribavirin for 12 Weeks in Adults With Chronic Genotype 2 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220998	A1 Falsche Population
(173)	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: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292706	A1 Falsche Population
(174)	NCT02300103	Efficacy And Safety Of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination With Ribavirin in Chronic HCV Infected Adults Who Participated in a Prior Gilead Sponsored HCV Treatment Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02300103	A1 Falsche Population
(175)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02333292	A1 Falsche Population
(176)	NCT02336139	A Phase II Trial of Sofosbuvir (SOF) and GS-5816 for People With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Recent Injection Drug Use. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336139	A1 Falsche Population
(177)	NCT02378935	Safety and Efficacy of Voxilaprevir Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02378935	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(178)	NCT02378961	Safety and Efficacy of Voxilaprevir Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Non-Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT02378961	A1 Falsche Population
(179)	NCT02468648	Viral Kinetics, Interferon Stimulated Genes (ISGs) and mirRNA Among Subjects Infected With Different Hepatitis C Virus Genotypes During Therapy With Sofosbuvir and GS-5816. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT02468648	A1 Falsche Population
(180)	NCT02480712	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Coinfection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT02480712	A1 Falsche Population
(181)	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: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT02510300	A5 Falscher Studientyp
(182)	NCT02533427	Effect of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination on the Pharmacokinetics of a Representative Hormonal Contraceptive Medication, Norgestimate/Ethinyl Estradiol. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT02533427	A1 Falsche Population
(183)	NCT02536313	Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination With or Without Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection Previously Treated With a Direct Acting Antiviral Regimen. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT02536313	A1 Falsche Population
(184)	NCT02625909	Randomised Study of Interferon-free Treatment for Recently Acquired Hepatitis C in PWID and People With HIV Coinfection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT02625909	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(185)	NCT02657694	Reviewing DAA Efficacy Managing Patient Treatment In Online Neighbourhoods. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657694	A1 Falsche Population
(186)	NCT02671500	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic HCV. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02671500	A1 Falsche Population
(187)	NCT02728206	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in HCV-Infected Adults Who Are Undergoing Liver Transplantation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02728206	A1 Falsche Population
(188)	NCT02745535	Safety, Tolerability and Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Subjects With Previous DAA Experience. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02745535	A1 Falsche Population
(189)	NCT02822794	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin for 12 or 24 Weeks in Participants With Chronic Genotype 1 or 2 Hepatitis C Virus Infection Who Have Previously Failed a Direct-Acting Antiviral-Containing Regimen. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02822794	A1 Falsche Population
(190)	NCT02836925	Ledipasvir+Sofosbuvir and Sofosbuvir+Velpatasvir for Pts With Indolent Bcell Lymphoma Associated With HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02836925	A1 Falsche Population
(191)	NCT02938013	deLIVER: Direct Acting Antiviral Effects on the Liver. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02938013	A1 Falsche Population
(192)	NCT02994056	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02994056	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(193)	NCT02996682	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir ± Ribavirin for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection and Decompensated Cirrhosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02996682	A1 Falsche Population
(194)	NCT03018353	Curing HCV in Incarcerated Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03018353	A1 Falsche Population
(195)	NCT03032666	Sofosbuvir/Ledipasvir for Hepatitis C Genotype 1-6 in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia: An Open Label Trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03032666	A1 Falsche Population
(196)	NCT03036852	Sofosbuvir/Velpatasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Are on Dialysis for End Stage Renal Disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03036852	A1 Falsche Population
(197)	NCT03057847	Sofosbuvir/Velpatasvir in Postpartum Women With Opioid Use Disorder and Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03057847	A1 Falsche Population
(198)	NCT03074331	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03074331	A1 Falsche Population
(199)	NCT03086044	Transplanting Hepatitis C Positive Thoracic Organs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03086044	A1 Falsche Population
(200)	NCT03112044	Lung Transplant HCV, Pilot Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112044	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(201)	NCT03118843	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03118843	A1 Falsche Population
(202)	NCT03222531	Expanding the Pool in Orthotopic Heart Transplantation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03222531	A1 Falsche Population
(203)	NCT03235154	A Pilot Study of Treating HCV at a Psychiatrist-staffed Outpatient Addiction Clinic. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235154	A1 Falsche Population
(204)	NCT03249194	Hepatitis C Virus Donor Positive Kidney Transplantation for Hepatitis C Virus Negative Recipients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03249194	A1 Falsche Population
(205)	NCT03250910	Generic VEL/SOF With or Without RBV for HIV/HCV Coinfected Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03250910	A1 Falsche Population
(206)	NCT03313414	HCV Post-Exposure Prophylaxis for Health Care Workers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313414	A1 Falsche Population
(207)	NCT03377478	Expanding the Pool in Lung Transplantation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03377478	A1 Falsche Population
(208)	NCT03383419	Transplant of Redeemed Organs by Judicious Administration of New Direct-Acting Antivirals for Hepatitis-C Heart Recipients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03383419	A1 Falsche Population
(209)	NCT03389061	Bioequivalence Study of Crushed Sofosbuvir/Velpatasvir Compared to the Whole Tablet. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03389061	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(210)	NCT03492112	A Test and Treat Intervention among Current People Who Inject Drugs With HCV Attending Needle and Syringe Programs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492112	A1 Falsche Population
(211)	NCT03501550	Study of CDI-31244 in Combination With Sofosbuvir (SOF) and Velpatasvir (VEL). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03501550	A1 Falsche Population
(212)	NCT03512210	Monitoring SOF/VEL in Treatment Naïve, HCV Participants With Active Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512210	A1 Falsche Population
(213)	NCT03513393	Influence of Cola on the Absorption of the HCV Agent Velpatasvir in Combination With PPI Omeprazole. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03513393	A1 Falsche Population
(214)	NCT03549312	Switch to Genvoya Followed by HCV Therapy With Epclusa Followed by Simplification of HIV Therapy With Biktarvy in Patients With HIV-HCV Co-Infected Subjects on Opioid Substitution Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549312	A1 Falsche Population
(215)	NCT03570112	Transmission of Chronic Hepatitis C in Pregnancy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03570112	A1 Falsche Population
(216)	NCT03579576	Simplified Antiviral Treatment Strategy for Hepatitis C in Myanmar. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03579576	A1 Falsche Population
(217)	NCT03619837	Prevention of De Novo HCV With Antiviral HCV Therapy Post-Liver and Post-Kidney Transplant. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03619837	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(218)	NCT03625687	Pan-genotypic Direct Acting Antiviral Therapy in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Lung Transplant. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT03625687	A1 Falsche Population
(219)	NCT03627546	HCV Seek, Test and Rapid Treatment for Young PWID. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT03627546	A1 Falsche Population
(220)	NCT03724149	Transplanting Hepatitis C Lungs Into Negative Lung Recipients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT03724149	A1 Falsche Population
(221)	NCT03801707	Utilization of Hepatitis C Positive Kidneys in Negative Recipients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT03801707	A1 Falsche Population
(222)	NCT03809533	The Use of Hepatitis C Positive Kidneys in Hepatitis C Negative Kidney Transplant Recipients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809533	A1 Falsche Population
(223)	NCT03819322	The Use of Hepatitis C Positive Livers in Hepatitis C Negative Liver Transplant Recipients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03819322	A1 Falsche Population
(224)	NCT03820258	Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) Fixed Dose Combination (FDC) in Adolescents and Children With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT03820258	A2 Falsche Intervention
(225)	NCT03888729	Simplifying HCV Treatment in Rwanda for Elsewhere in the Developing World: Pangenotypic and Retreatment Study (SHARED3). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03888729	A1 Falsche Population
(226)	NCT03891550	Micro-elimination of Hepatitis C Virus Infection in Uremics. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT03891550	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(227)	NCT03949764	The Kentucky Viral Hepatitis Treatment Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03949764	A1 Falsche Population
(228)	NCT03987503	The No One Waits Study: Acceptability and Feasibility of Community-based Point-of-diagnosis HCV Treatment Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03987503	A1 Falsche Population
(229)	NCT04039698	Monitoring of Hepatitis C Treatment Using Telemedicine - a Clinical Trial in Public Health System in Brazil. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04039698	A1 Falsche Population
(230)	NCT04075916	A Trial of Transplanting Hepatitis C Kidneys Into Hepatitis C-Negative Kidney Recipients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04075916	A1 Falsche Population
(231)	NCT04112303	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection and Compensated Cirrhosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04112303	A1 Falsche Population
(232)	NCT04211909	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04211909	A1 Falsche Population
(233)	NCT04382404	Treatment of Chronic Hepatitis C During Pregnancy With Sofosbuvir/Velpatasvir. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04382404	A1 Falsche Population
(234)	TCTR20171115002	Test and Treat HIV and Viral Hepatitis for People Who Use Drugs and Their Partners in Thailand: The C-Free Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20171115002	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(235)	TCTR20200224005	An Open Label, Randomized, Two-Treatment, Four-Period, Two-Sequence, Single Oral Dose, Crossover, Fully Replicate Bioequivalence Study of GPO-Hep C (Sofosbuvir/Velpatasvir 400/100 mg/tablets) of The Government Pharmaceutical Organization, Bangkok, Thailand with EPCLUSA (Sofosbuvir/Velpatasvir 400/100 mg/tablets) of PATHEON INC., Canada in Normal, Healthy, Adult Human Subjects under Fasting Conditions. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200224005	A1 Falsche Population

Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren

Tabelle 4-61 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge (Anhang 4-D)	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-6)
ClinicalTrials.gov	97	(Laufende Nr. 1-97)	0
EU-CTR	26	(Laufende Nr. 98-123)	0
ICTRP	112	(Laufende Nr. 124-235)	0
Summe	$\Sigma=235$	$\Sigma=235$	$\Sigma=0$

Tabelle 4-62 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01457755	Gilead Sustained Virologic Response (SVR) Registry. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457755	A1 Falsche Population
(2)	NCT01457768	A Gilead Sequence Registry of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457768	A1 Falsche Population
(3)	NCT01740791	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-5816 in Subjects With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740791	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(4)	NCT01817985	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics of GS-5816 in Subjects With Normal Hepatic Function and Moderate or Severe Hepatic Impairment. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817985	A1 Falsche Population
(5)	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: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826981	A1 Falsche Population
(6)	NCT01858766	Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858766	A1 Falsche Population
(7)	NCT01909804	Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-experienced Subjects With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909804	A1 Falsche Population
(8)	NCT02002767	Pharmacokinetics of GS-5816 in Subjects With Normal Renal Function and Severe Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02002767	A1 Falsche Population
(9)	NCT02057003	Real-life Security and Efficacy of DAA-based Therapy in HCV/HIV-Coinfected Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057003	A1 Falsche Population
(10)	NCT02064049	Surveillance and Treatment of Prisoners With Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064049	A1 Falsche Population
(11)	NCT02185794	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9857 in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185794	A1 Falsche Population
(12)	NCT02201901	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV Infection and Child-Pugh Class B Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201901	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(13)	NCT02201940	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201940	A1 Falsche Population
(14)	NCT02201953	Comparison of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks With Sofosbuvir and Ribavirin for 24 Weeks in Adults With Chronic Genotype 3 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201953	A1 Falsche Population
(15)	NCT02202980	Efficacy and Safety of Oral Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202980	A1 Falsche Population
(16)	NCT02220998	Comparison of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks With Sofosbuvir and Ribavirin for 12 Weeks in Adults With Chronic Genotype 2 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220998	A1 Falsche Population
(17)	NCT02300103	Efficacy And Safety Of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination With Ribavirin in Chronic HCV Infected Adults Who Participated in a Prior Gilead Sponsored HCV Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300103	A1 Falsche Population
(18)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333292	A1 Falsche Population
(19)	NCT02336139	A Phase II Trial of Sofosbuvir (SOF) and GS-5816 for People With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Recent Injection Drug Use. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336139	A1 Falsche Population
(20)	NCT02346721	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346721	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(21)	NCT02378935	Safety and Efficacy of Voxilaprevir Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02378935	A1 Falsche Population
(22)	NCT02378961	Safety and Efficacy of Voxilaprevir Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Non-Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02378961	A1 Falsche Population
(23)	NCT02468648	Viral Kinetics, Interferon Stimulated Genes (ISGs) and mirRNA Among Subjects Infected With Different Hepatitis C Virus Genotypes During Therapy With Sofosbuvir and GS-5816. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02468648	A1 Falsche Population
(24)	NCT02480712	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480712	A1 Falsche Population
(25)	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: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02510300	A5 Falscher Studientyp
(26)	NCT02533427	Effect of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination on the Pharmacokinetics of a Representative Hormonal Contraceptive Medication, Norgestimate/Ethinyl Estradiol. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533427	A1 Falsche Population
(27)	NCT02536313	Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination With or Without Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection Previously Treated With a Direct Acting Antiviral Regimen. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536313	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(28)	NCT02607735	Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in Adults With Chronic HCV Infection Who Have Previously Received Treatment With Direct-Acting Antiviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607735	A1 Falsche Population
(29)	NCT02607800	Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir and Sofosbuvir/Velpatasvir in Adults With Chronic HCV Infection Who Have Not Previously Received Treatment With Direct-Acting Antiviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607800	A1 Falsche Population
(30)	NCT02625909	Randomised Study of Interferon-free Treatment for Recently Acquired Hepatitis C in PWID and People With HIV Coinfection.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625909	A1 Falsche Population
(31)	NCT02639247	Safety and Efficacy of SOF/VEL/VOX FDC for 12 Weeks and SOF/VEL for 12 Weeks in DAA-Experienced Adults With Chronic HCV Infection Who Have Not Received an NS5A Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639247	A1 Falsche Population
(32)	NCT02639338	Safety and Efficacy of SOF/VEL/VOX FDC for 8 Weeks and SOF/VEL for 12 Weeks in Adults Chronic Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639338	A1 Falsche Population
(33)	NCT02657694	Reviewing DAA Efficacy Managing Patient Treatment In Online Neighbourhoods. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657694	A1 Falsche Population
(34)	NCT02671500	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic HCV. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02671500	A1 Falsche Population
(35)	NCT02722837	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722837	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(36)	NCT02728206	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in HCV-Infected Adults Who Are Undergoing Liver Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728206	A1 Falsche Population
(37)	NCT02745535	Safety, Tolerability and Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Subjects With Previous DAA Experience. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745535	A1 Falsche Population
(38)	NCT02781558	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination (FDC) and Sofosbuvir/Velpatasvir FDC and Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781558	A1 Falsche Population
(39)	NCT02781571	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Have Received a Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781571	A1 Falsche Population
(40)	NCT02822794	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin for 12 or 24 Weeks in Participants With Chronic Genotype 1 or 2 Hepatitis C Virus Infection Who Have Previously Failed a Direct-Acting Antiviral-Containing Regimen. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02822794	A1 Falsche Population
(41)	NCT02836925	Ledipasvir+Sofosbuvir and Sofosbuvir+Velpatasvir for Pts With Indolent Bcell Lymphoma Associated With HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836925	A1 Falsche Population
(42)	NCT02938013	deLIVER: Direct Acting Antiviral Effects on the Liver. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938013	A1 Falsche Population
(43)	NCT02994056	Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin for 12 Weeks in Participants With Chronic HCV Infection and Child-Pugh-Turcotte Class C Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994056	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(44)	NCT02996682	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir ± Ribavirin for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection and Decompensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996682	A1 Falsche Population
(45)	NCT03018353	Curing HCV in Incarcerated Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018353	A1 Falsche Population
(46)	NCT03022981	Sofosbuvir/Velpatasvir in Adolescents and Children With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022981	A5 Falscher Studientyp
(47)	NCT03032666	Sofosbuvir/Ledipasvir for Hepatitis C Genotype 1-6 in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia: An Open Label Trial. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032666	A1 Falsche Population
(48)	NCT03036852	Sofosbuvir/Velpatasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Are on Dialysis for End Stage Renal Disease. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036852	A1 Falsche Population
(49)	NCT03057847	Sofosbuvir/Velpatasvir in Postpartum Women With Opioid Use Disorder and Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057847	A1 Falsche Population
(50)	NCT03074331	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074331	A1 Falsche Population
(51)	NCT03086044	Transplanting Hepatitis C Positive Thoracic Organs. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086044	A1 Falsche Population
(52)	NCT03112044	Lung Transplant HCV, Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112044	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(53)	NCT03118843	Safety And Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118843	A1 Falsche Population
(54)	NCT03164902	Digimeds to Optimize Adherence in Patients With Hepatitis C and Increased Risk for Nonadherence. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164902	A1 Falsche Population
(55)	NCT03207399	Lung Transplantation in Chronic HCV Infection With Post Transplant EPCLUSA Treatment. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207399	A1 Falsche Population
(56)	NCT03208127	DAA Treatment in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208127	A1 Falsche Population
(57)	NCT03222531	Expanding the Pool in Orthotopic Heart Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03222531	A1 Falsche Population
(58)	NCT03235154	A Pilot Study of Treating HCV at a Psychiatrist-staffed Outpatient Addiction Clinic. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235154	A1 Falsche Population
(59)	NCT03249194	Hepatitis C Virus Donor Positive Kidney Transplantation for Hepatitis C Virus Negative Recipients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249194	A1 Falsche Population
(60)	NCT03250910	Generic VEL/SOF With or Without RBV for HIV/HCV Coinfected Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03250910	A1 Falsche Population
(61)	NCT03313414	HCV Post-Exposure Prophylaxis for Health Care Workers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313414	A1 Falsche Population
(62)	NCT03377478	Expanding the Pool in Lung Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03377478	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(63)	NCT03383419	Transplant of Redeemed Organs by Judicious Administration of New Direct-Acting Antivirals for Hepatitis-C Heart Recipients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03383419	A1 Falsche Population
(64)	NCT03389061	Bioequivalence Study of Crushed Sofosbuvir/Velpatasvir Compared to the Whole Tablet. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389061	A1 Falsche Population
(65)	NCT03423641	An Observational Study of the Safety of Direct-acting Antivirals in Patients With Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423641	A1 Falsche Population
(66)	NCT03483987	Re-treatment of HCV Following DAA Failure. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483987	A1 Falsche Population
(67)	NCT03492112	A Test and Treat Intervention among Current People Who Inject Drugs With HCV Attending Needle and Syringe Programs. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492112	A1 Falsche Population
(68)	NCT03501550	Study of CDI-31244 in Combination With Sofosbuvir (SOF) and Velpatasvir (VEL). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03501550	A1 Falsche Population
(69)	NCT03512210	Monitoring SOF/VEL in Treatment Naïve, HCV Participants With Active Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512210	A1 Falsche Population
(70)	NCT03513393	Influence of Cola on the Absorption of the HCV Agent Velpatasvir in Combination With PPI Omeprazole. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513393	A1 Falsche Population
(71)	NCT03549312	Switch to Genvoya Followed by HCV Therapy With Epclusa Followed by Simplification of HIV Therapy With Biktarvy in Patients With HIV-HCV Co-Infected Subjects on Opioid Substitution Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549312	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(72)	NCT03570112	Transmission of Chronic Hepatitis C in Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570112	A1 Falsche Population
(73)	NCT03579576	Simplified Antiviral Treatment Strategy for Hepatitis C in Myanmar. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579576	A1 Falsche Population
(74)	NCT03619837	Prevention of De Novo HCV With Antiviral HCV Therapy Post-Liver and Post-Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619837	A1 Falsche Population
(75)	NCT03625687	Pan-genotypic Direct Acting Antiviral Therapy in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Lung Transplant. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625687	A1 Falsche Population
(76)	NCT03627546	HCV Seek, Test and Rapid Treatment for Young PWID. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627546	A1 Falsche Population
(77)	NCT03702218	Hepatitis C Positive Donor Into Hepatitis C Negative Recipients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702218	A1 Falsche Population
(78)	NCT03724149	Transplanting Hepatitis C Lungs Into Negative Lung Recipients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724149	A1 Falsche Population
(79)	NCT03776760	Strategies for Hepatitis C Testing and Treatment in Aboriginal Communities That Lead to Elimination. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776760	A1 Falsche Population
(80)	NCT03801707	Utilization of Hepatitis C Positive Kidneys in Negative Recipients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801707	A1 Falsche Population
(81)	NCT03809533	The Use of Hepatitis C Positive Kidneys in Hepatitis C Negative Kidney Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809533	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(82)	NCT03818308	Trial for the Treatment of Acute Hepatitis C for 8 Weeks With Sofosbuvir/Velpatasvir. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818308	A1 Falsche Population
(83)	NCT03819322	The Use of Hepatitis C Positive Livers in Hepatitis C Negative Liver Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03819322	A1 Falsche Population
(84)	NCT03820258	Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) Fixed Dose Combination (FDC) in Adolescents and Children With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820258	A2 Falsche Intervention
(85)	NCT03823911	Cardiovascular Disease in HIV and Hepatitis C: Risk Outcomes After Hepatitis C Eradication. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823911	A1 Falsche Population
(86)	NCT03887637	Real-world Effectiveness and Safety of Treatment With DAAs in Patients With CHC(Chronic Hepatitis C). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03887637	A1 Falsche Population
(87)	NCT03888729	Simplifying HCV Treatment in Rwanda for Elsewhere in the Developing World: Pangenotypic and Retreatment Study (SHARED3). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03888729	A1 Falsche Population
(88)	NCT03891550	Micro-elimination of Hepatitis C Virus Infection in Uremics. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891550	A1 Falsche Population
(89)	NCT03949764	The Kentucky Viral Hepatitis Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03949764	A1 Falsche Population
(90)	NCT03981445	Integrated HIV Prevention and HCV Care for PWID. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03981445	A1 Falsche Population
(91)	NCT03987503	The No One Waits Study: Acceptability and Feasibility of Community-based Point-of-diagnosis HCV Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03987503	A1 Falsche Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(92)	NCT04039698	Monitoring of Hepatitis C Treatment Using Telemedicine - a Clinical Trial in Public Health System in Brazil. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04039698	A1 Falsche Population
(93)	NCT04047680	eGFR Evolution in HCV Patients Receiving SOF-based or SOF-free DAAs. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04047680	A1 Falsche Population
(94)	NCT04075916	A Trial of Transplanting Hepatitis C Kidneys Into Hepatitis C-Negative Kidney Recipients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04075916	A1 Falsche Population
(95)	NCT04112303	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection and Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04112303	A1 Falsche Population
(96)	NCT04211909	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211909	A1 Falsche Population
(97)	NCT04382404	Treatment of Chronic Hepatitis C During Pregnancy With Sofosbuvir/Velpatasvir. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04382404	A1 Falsche Population
EU-CTR			
(98)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	A1 Falsche Population
(99)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(100)	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-.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001249-26	A1 Falsche Population
(101)	2014-001682-27	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks with Sofosbuvir and Ribavirin for 24 Weeks in Subje.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001682-27	A1 Falsche Population
(102)	2014-001683-35	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Subjects with Chronic.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001683-35	A1 Falsche Population
(103)	2014-003898-42	An Open Label Study of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed-Dose Combination in Subjects with Chronic HCV Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003898-42	A1 Falsche Population
(104)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004674-42	A5 Falscher Studientyp
(105)	2015-000178-36	A phase II, open-label, single arm, multicentre, international trial of sofosbuvir and GS-5816 for people with chronic hepatitis C virus infection and recent injection drug use. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000178-36	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(106)	2015-001956-31	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001956-31	A1 Falsche Population
(107)	2015-002996-12	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir f... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002996-12	A1 Falsche Population
(108)	2015-003001-42	A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 weeks in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003001-42	A1 Falsche Population
(109)	2015-003167-10	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003167-10	A1 Falsche Population
(110)	2015-003455-21	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Di.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003455-21	A1 Falsche Population
(111)	2015-003460-36	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks Compared to Sofosbuvir/Velpa... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003460-36	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(112)	2015-004243-39	A randomised study of interferon-free treatment for recently acquired hepatitis C in people who inject drugs and people with HIV coinfection.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39	A1 Falsche Population
(113)	2016-000416-15	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Subjects with Chronic HCV Infection who have Received a Liver Transp.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000416-15	A1 Falsche Population
(114)	2016-000417-73	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination (FDC) and Sofosbuvir/Velpatasvir FDC and Ribavirin in Subje.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000417-73	A1 Falsche Population
(115)	2016-000599-87	Response guided therapy with daclatasvir, sofosbuvir and ribavirin for 12 or 24 weeks in patients with genotype 3 chronic hepatitis C virus: is longer therapy worthwhile?. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000599-87	A1 Falsche Population
(116)	2016-002446-23	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in Adolescents and Children with Chronic HCV Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002446-23	A5 Falscher Studientyp
(117)	2016-003066-10	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Chronic HCV Infection and C.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003066-10	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(118)	2016-003625-42	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Subjects with Chronic HCV Infection Who are on Dialysis for End Stage Renal Di.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003625-42	A1 Falsche Population
(119)	2016-003941-27	Bioequivalence study of CRUshed Sofosbuvir/velpAtasvir compared to the whole tablet (CRUSADE-1)/Hep-NED004. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003941-27	A1 Falsche Population
(120)	2017-000179-98	An Open-Label Study to Evaluate the Safety And Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000179-98	A1 Falsche Population
(121)	2017-004044-37	A Phase 1 Relative Bioavailability and Food Effect Study of a Pediatric Oral Granule Formulation of SOF/VEL in Healthy Adult Subjects.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004044-37	A1 Falsche Population
(122)	2018-000480-87	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed Dose Combination in Adolescents and Chil.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000480-87	A2 Falsche Intervention
(123)	2018-003474-27	Multicenter trial for the treatment of acute Hepatitis C for 8 weeks with Sofosbuvir/Velpatasvir fix dose combination - The HepNet Acute HCV-V study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003474-27	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
WHO-ICTRP			
(124)	ACTRN12618001939280	Sofosbuvir/Velpatasvir and Mental Health Impact in people with Lived Experience and Hepatitis C infection - SMILE-C Trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001939280	A1 Falsche Population
(125)	ACTRN12619000054112	A study of therapy for hepatitis C in pregnancy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000054112	A1 Falsche Population
(126)	ChiCTR1800020246	Study for Antiviral Therapy of Patients Co-infected with HIV and HCV. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800020246	A1 Falsche Population
(127)	ChiCTR1900027793	Two direct antiviral drugs in the clinical effect of reverse c liver fibrosis multicenter prospective cohort study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900027793	A1 Falsche Population
(128)	ChiCTR2000033390	The efficacy and safety of 12-week SOF/VEL regimen combined with prophylactic use of TAF for treatment-naive genotype 1-6 HCV/HBV co-infection adult patients with or without compensated cirrhosis in China: a multi-center, prospective, single-arm, open-label trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033390	A1 Falsche Population
(129)	CTRI/2017/02/007798	A Clinical Study to Investigate Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Patients with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/007798	A1 Falsche Population
(130)	CTRI/2018/08/015359	A clinical trial to study safety and efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir fixed dose combination in adult Indian patients with HCV infections. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/08/015359	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(131)	CTRI/2019/04/018385	Improvement of Mood and Cognition in patients with chronic hepatitis C infection after specific treatment for HCV. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018385	A1 Falsche Population
(132)	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: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000945-19-DE	A1 Falsche Population
(133)	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: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000946-39-DE	A1 Falsche Population
(134)	EUCTR2014-001682-27-GB	A trial looking at the treatment of SOF/GS-5816 for 12 weeks against the treatment of Sofosbuvir and Ribavirin for 24 weeks in patients with hepatitis C infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001682-27-GB	A1 Falsche Population
(135)	EUCTR2014-001683-35-DE	A trial looking at the treatment of SOF/GS-5816 for 12 weeks in patients with hepatitis C infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001683-35-DE	A1 Falsche Population
(136)	EUCTR2014-003898-42-DE	A trial looking at the treatment of SOF/GS-5816 in patients with hepatitis C infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003898-42-DE	A1 Falsche Population
(137)	EUCTR2015-001956-31-DK	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001956-31-DK	A1 Falsche Population
(138)	EUCTR2015-002996-12-GB	A trial investigating the safety and efficacy of the drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 for 8 weeks against Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 weeks for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002996-12-GB	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(139)	EUCTR2015-003001-42-SE	A trial looking at the treatment of Sofosbuvir/Velpatasvir in patients with hepatitis C infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003001-42-SE	A1 Falsche Population
(140)	EUCTR2015-003167-10-DE	A trial investigating the safety and efficacy of the drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 for 12 weeks against Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 weeks for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003167-10-DE	A1 Falsche Population
(141)	EUCTR2015-003455-21-DE	A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003455-21-DE	A1 Falsche Population
(142)	EUCTR2015-003460-36-DE	A trial investigating the safety and efficacy of the drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 for 8 weeks against Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 weeks for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003460-36-DE	A1 Falsche Population
(143)	EUCTR2015-004243-39-GB	A study to evaluate how effective, safe and tolerable Sofosbuvir/Velpatasvir is when taken by people with recent hepatitis C virus infection, in particular whether the length of treatment can be shortened. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004243-39-GB	A1 Falsche Population
(144)	EUCTR2015-004243-39-NL	The purpose of this study is to evaluate how effective, safe and tolerable Sofosbuvir (SOF)/Velpatasvir(VEL) is when taken by people with recent hepatitis C virus (HCV) infection, in particular whether the length of treatment can be shortened. Study participants will be randomly (occur by chance) assigned into one of the two different groups. The short treatment duration group will receive SOF/VEL for 6 weeks and the standard treatment duration group will receive SOF/VEL for 12 weeks. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004243-39-NL	A1 Falsche Population
(145)	EUCTR2016-000416-15-GB	A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000416-15-GB	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(146)	EUCTR2016-000417-73-ES	A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000417-73-ES	A1 Falsche Population
(147)	EUCTR2016-000599-87-GB	Treatment for type 3 chronic hepatitis C virus infection: comparing 12 and 24 weeks of antiviral drugs - is longer therapy worthwhile?. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000599-87-GB	A1 Falsche Population
(148)	EUCTR2016-002446-23-GB	A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir for Adolescents and Children with hepatitis C. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002446-23-GB	A5 Falscher Studientyp
(149)	EUCTR2016-003625-42-GB	A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir for Subjects with hepatitis C who are on dialysis for kidney disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003625-42-GB	A1 Falsche Population
(150)	EUCTR2016-003941-27-NL	Epclusa blood concentrations after crushing the tablet compared to the whole tablet. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003941-27-NL	A1 Falsche Population
(151)	EUCTR2017-000179-98-GB	A trial investigating the safety and efficacy of the drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for 12 weeks for subjects who took part in a previous hepatitis C treatment study conducted by Gilead. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000179-98-GB	A1 Falsche Population
(152)	EUCTR2018-000480-87-DE	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed Dose Combination in Adolescents and Children with Chronic HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000480-87-DE	A2 Falsche Intervention
(153)	EUCTR2018-003474-27-DE	Multicenter trial for the treatment of acute Hepatitis C with Sofosbuvir/Velpatasvir. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003474-27-DE	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(154)	IRCT20130812014333N145	Comparative assessment of the efficacy and safety of add on-treatment with “Sofosbuvir standard of care therapeutic regimen Velpatasvir” to “standard of care therapeutic regimen” in patients with COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130812014333N145	A1 Falsche Population
(155)	IRCT20170614034526N4	Efficacy & Safety of Velpatasvir-Sofosbuvir combination in treatment of Hepatitis-C patients of Pakistan, Phase-IV Interventional Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170614034526N4	A1 Falsche Population
(156)	ISRCTN61522291	VIETNarms: a multi-arm trial of HCV treatment strategies in Vietnam. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN61522291	A1 Falsche Population
(157)	JPRN-UMIN000035511	Study of real world efficacy and drug resistance associated substitutions of Sofosbuvir and Velpatasvir treatment for patients with HCV infection. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035511	A1 Falsche Population
(158)	JPRN-UMIN000035625	Efficacy and safety of sofosbuvir/belpatasvir combination tablets for patients infected with pan-genotypic hepatitis C virus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035625	A1 Falsche Population
(159)	JPRN-UMIN000035711	Evaluation of the efficacy of sofosbuvir and velpatasvir in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: a prospective study in real life settings. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035711	A1 Falsche Population
(160)	JPRN-UMIN000035713	Evaluation of the efficacy of sofosbuvir/velpatasvir and ribavirin in Japanese hepatitis C patients who failed direct-acting antiviral agents: a prospective study in real life settings. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035713	A1 Falsche Population
(161)	JPRN-UMIN000038587	Efficacy and safety of Sofosbuvir / Velpatasvir combination therapy for type C decompensated cirrhosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038587	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(162)	JPRN-UMIN000040609	Relationship between sofosbuvir + velpatasvir + ribavirin combination therapy and drug resistance mutation for DAA treatment failure cases. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040609	A1 Falsche Population
(163)	NCT01740791	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-5816 in Subjects With Chronic HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01740791	A1 Falsche Population
(164)	NCT01817985	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics of GS-5816 in Subjects With Normal Hepatic Function and Moderate or Severe Hepatic Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01817985	A1 Falsche Population
(165)	NCT01858766	Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Chronic HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01858766	A1 Falsche Population
(166)	NCT01909804	Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-experienced Subjects With Chronic HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01909804	A1 Falsche Population
(167)	NCT02002767	Pharmacokinetics of GS-5816 in Subjects With Normal Renal Function and Severe Renal Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02002767	A1 Falsche Population
(168)	NCT02064049	Surveillance and Treatment of Prisoners With Hepatitis C. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064049	A1 Falsche Population
(169)	NCT02185794	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9857 in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02185794	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(170)	NCT02201901	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV Infection and Child-Pugh Class B Cirrhosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02201901	A1 Falsche Population
(171)	NCT02202980	Efficacy and Safety of Oral Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202980	A1 Falsche Population
(172)	NCT02220998	Comparison of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks With Sofosbuvir and Ribavirin for 12 Weeks in Adults With Chronic Genotype 2 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220998	A1 Falsche Population
(173)	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: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292706	A1 Falsche Population
(174)	NCT02300103	Efficacy And Safety Of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination With Ribavirin in Chronic HCV Infected Adults Who Participated in a Prior Gilead Sponsored HCV Treatment Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02300103	A1 Falsche Population
(175)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02333292	A1 Falsche Population
(176)	NCT02336139	A Phase II Trial of Sofosbuvir (SOF) and GS-5816 for People With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Recent Injection Drug Use. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336139	A1 Falsche Population
(177)	NCT02378935	Safety and Efficacy of Voxilaprevir Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02378935	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(178)	NCT02378961	Safety and Efficacy of Voxilaprevir Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Non-Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT02378961	A1 Falsche Population
(179)	NCT02468648	Viral Kinetics, Interferon Stimulated Genes (ISGs) and mirRNA Among Subjects Infected With Different Hepatitis C Virus Genotypes During Therapy With Sofosbuvir and GS-5816. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT02468648	A1 Falsche Population
(180)	NCT02480712	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Coinfection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT02480712	A1 Falsche Population
(181)	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: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT02510300	A5 Falscher Studientyp
(182)	NCT02533427	Effect of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination on the Pharmacokinetics of a Representative Hormonal Contraceptive Medication, Norgestimate/Ethinyl Estradiol. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT02533427	A1 Falsche Population
(183)	NCT02536313	Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination With or Without Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection Previously Treated With a Direct Acting Antiviral Regimen. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT02536313	A1 Falsche Population
(184)	NCT02625909	Randomised Study of Interferon-free Treatment for Recently Acquired Hepatitis C in PWID and People With HIV Coinfection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT02625909	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(185)	NCT02657694	Reviewing DAA Efficacy Managing Patient Treatment In Online Neighbourhoods. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657694	A1 Falsche Population
(186)	NCT02671500	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic HCV. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02671500	A1 Falsche Population
(187)	NCT02728206	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in HCV-Infected Adults Who Are Undergoing Liver Transplantation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02728206	A1 Falsche Population
(188)	NCT02745535	Safety, Tolerability and Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Subjects With Previous DAA Experience. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02745535	A1 Falsche Population
(189)	NCT02822794	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin for 12 or 24 Weeks in Participants With Chronic Genotype 1 or 2 Hepatitis C Virus Infection Who Have Previously Failed a Direct-Acting Antiviral-Containing Regimen. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02822794	A1 Falsche Population
(190)	NCT02836925	Ledipasvir+Sofosbuvir and Sofosbuvir+Velpatasvir for Pts With Indolent Bcell Lymphoma Associated With HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02836925	A1 Falsche Population
(191)	NCT02938013	deLIVER: Direct Acting Antiviral Effects on the Liver. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02938013	A1 Falsche Population
(192)	NCT02994056	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02994056	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(193)	NCT02996682	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir ± Ribavirin for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection and Decompensated Cirrhosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02996682	A1 Falsche Population
(194)	NCT03018353	Curing HCV in Incarcerated Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03018353	A1 Falsche Population
(195)	NCT03032666	Sofosbuvir/Ledipasvir for Hepatitis C Genotype 1-6 in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia: An Open Label Trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03032666	A1 Falsche Population
(196)	NCT03036852	Sofosbuvir/Velpatasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Are on Dialysis for End Stage Renal Disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03036852	A1 Falsche Population
(197)	NCT03057847	Sofosbuvir/Velpatasvir in Postpartum Women With Opioid Use Disorder and Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03057847	A1 Falsche Population
(198)	NCT03074331	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03074331	A1 Falsche Population
(199)	NCT03086044	Transplanting Hepatitis C Positive Thoracic Organs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03086044	A1 Falsche Population
(200)	NCT03112044	Lung Transplant HCV, Pilot Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112044	A1 Falsche Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(201)	NCT03118843	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03118843	A1 Falsche Population
(202)	NCT03222531	Expanding the Pool in Orthotopic Heart Transplantation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03222531	A1 Falsche Population
(203)	NCT03235154	A Pilot Study of Treating HCV at a Psychiatrist-staffed Outpatient Addiction Clinic. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235154	A1 Falsche Population
(204)	NCT03249194	Hepatitis C Virus Donor Positive Kidney Transplantation for Hepatitis C Virus Negative Recipients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03249194	A1 Falsche Population
(205)	NCT03250910	Generic VEL/SOF With or Without RBV for HIV/HCV Coinfected Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03250910	A1 Falsche Population
(206)	NCT03313414	HCV Post-Exposure Prophylaxis for Health Care Workers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313414	A1 Falsche Population
(207)	NCT03377478	Expanding the Pool in Lung Transplantation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03377478	A1 Falsche Population
(208)	NCT03383419	Transplant of Redeemed Organs by Judicious Administration of New Direct-Acting Antivirals for Hepatitis-C Heart Recipients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03383419	A1 Falsche Population
(209)	NCT03389061	Bioequivalence Study of Crushed Sofosbuvir/Velpatasvir Compared to the Whole Tablet. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03389061	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(210)	NCT03492112	A Test and Treat Intervention among Current People Who Inject Drugs With HCV Attending Needle and Syringe Programs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492112	A1 Falsche Population
(211)	NCT03501550	Study of CDI-31244 in Combination With Sofosbuvir (SOF) and Velpatasvir (VEL). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03501550	A1 Falsche Population
(212)	NCT03512210	Monitoring SOF/VEL in Treatment Naïve, HCV Participants With Active Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512210	A1 Falsche Population
(213)	NCT03513393	Influence of Cola on the Absorption of the HCV Agent Velpatasvir in Combination With PPI Omeprazole. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03513393	A1 Falsche Population
(214)	NCT03549312	Switch to Genvoya Followed by HCV Therapy With Eplclusa Followed by Simplification of HIV Therapy With Biktarvy in Patients With HIV-HCV Co-Infected Subjects on Opioid Substitution Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549312	A1 Falsche Population
(215)	NCT03570112	Transmission of Chronic Hepatitis C in Pregnancy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03570112	A1 Falsche Population
(216)	NCT03579576	Simplified Antiviral Treatment Strategy for Hepatitis C in Myanmar. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03579576	A1 Falsche Population
(217)	NCT03619837	Prevention of De Novo HCV With Antiviral HCV Therapy Post-Liver and Post-Kidney Transplant. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03619837	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(218)	NCT03625687	Pan-genotypic Direct Acting Antiviral Therapy in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Lung Transplant. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625687	A1 Falsche Population
(219)	NCT03627546	HCV Seek, Test and Rapid Treatment for Young PWID. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03627546	A1 Falsche Population
(220)	NCT03724149	Transplanting Hepatitis C Lungs Into Negative Lung Recipients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03724149	A1 Falsche Population
(221)	NCT03801707	Utilization of Hepatitis C Positive Kidneys in Negative Recipients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03801707	A1 Falsche Population
(222)	NCT03809533	The Use of Hepatitis C Positive Kidneys in Hepatitis C Negative Kidney Transplant Recipients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809533	A1 Falsche Population
(223)	NCT03819322	The Use of Hepatitis C Positive Livers in Hepatitis C Negative Liver Transplant Recipients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03819322	A1 Falsche Population
(224)	NCT03820258	Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) Fixed Dose Combination (FDC) in Adolescents and Children With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03820258	A2 Falsche Intervention
(225)	NCT03888729	Simplifying HCV Treatment in Rwanda for Elsewhere in the Developing World: Pangenotypic and Retreatment Study (SHARED3). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03888729	A1 Falsche Population
(226)	NCT03891550	Micro-elimination of Hepatitis C Virus Infection in Uremics. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891550	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(227)	NCT03949764	The Kentucky Viral Hepatitis Treatment Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03949764	A1 Falsche Population
(228)	NCT03987503	The No One Waits Study: Acceptability and Feasibility of Community-based Point-of-diagnosis HCV Treatment Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03987503	A1 Falsche Population
(229)	NCT04039698	Monitoring of Hepatitis C Treatment Using Telemedicine - a Clinical Trial in Public Health System in Brazil. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04039698	A1 Falsche Population
(230)	NCT04075916	A Trial of Transplanting Hepatitis C Kidneys Into Hepatitis C-Negative Kidney Recipients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04075916	A1 Falsche Population
(231)	NCT04112303	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection and Compensated Cirrhosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04112303	A1 Falsche Population
(232)	NCT04211909	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04211909	A1 Falsche Population
(233)	NCT04382404	Treatment of Chronic Hepatitis C During Pregnancy With Sofosbuvir/Velpatasvir. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04382404	A1 Falsche Population
(234)	TCTR20171115002	Test and Treat HIV and Viral Hepatitis for People Who Use Drugs and Their Partners in Thailand: The C-Free Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20171115002	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(235)	TCTR20200224005	An Open Label, Randomized, Two-Treatment, Four-Period, Two-Sequence, Single Oral Dose, Crossover, Fully Replicate Bioequivalence Study of GPO-Hep C (Sofosbuvir/Velpatasvir 400/100 mg/tablets) of The Government Pharmaceutical Organization, Bangkok, Thailand with EPCLUSA (Sofosbuvir/Velpatasvir 400/100 mg/tablets) of PATHEON INC., Canada in Normal, Healthy, Adult Human Subjects under Fasting Conditions. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200224005	A1 Falsche Population

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

Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren

Tabelle 4-63 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registerinträge (Anhang 4-D)	Eingeschlossene Registerinträge (Tabelle 4-30)
ClinicalTrials.gov	97	(Laufende Nr. 1-96)	1
EU-CTR	26	(Laufende Nr. 97-121)	1
ICTRP	112	(Laufende Nr. 122-232)	1
Summe	$\Sigma=235$	$\Sigma=232$	$\Sigma=3$

Tabelle 4-64 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01457755	Gilead Sustained Virologic Response (SVR) Registry. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457755	A1 Falsche Population
(2)	NCT01457768	A Gilead Sequence Registry of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457768	A1 Falsche Population
(3)	NCT01740791	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-5816 in Subjects With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740791	A1 Falsche Population
(4)	NCT01817985	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics of GS-5816 in Subjects With Normal Hepatic Function and Moderate or Severe Hepatic Impairment. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817985	A1 Falsche Population
(5)	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: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826981	A1 Falsche Population
(6)	NCT01858766	Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858766	A1 Falsche Population
(7)	NCT01909804	Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-experienced Subjects With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909804	A1 Falsche Population
(8)	NCT02002767	Pharmacokinetics of GS-5816 in Subjects With Normal Renal Function and Severe Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02002767	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(9)	NCT02057003	Real-life Security and Efficacy of DAA-based Therapy in HCV/HIV-Coinfected Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057003	A1 Falsche Population
(10)	NCT02064049	Surveillance and Treatment of Prisoners With Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064049	A1 Falsche Population
(11)	NCT02185794	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9857 in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185794	A1 Falsche Population
(12)	NCT02201901	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV Infection and Child-Pugh Class B Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201901	A1 Falsche Population
(13)	NCT02201940	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201940	A1 Falsche Population
(14)	NCT02201953	Comparison of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks With Sofosbuvir and Ribavirin for 24 Weeks in Adults With Chronic Genotype 3 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201953	A1 Falsche Population
(15)	NCT02202980	Efficacy and Safety of Oral Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202980	A1 Falsche Population
(16)	NCT02220998	Comparison of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks With Sofosbuvir and Ribavirin for 12 Weeks in Adults With Chronic Genotype 2 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220998	A1 Falsche Population
(17)	NCT02300103	Efficacy And Safety Of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination With Ribavirin in Chronic HCV Infected Adults Who Participated in a Prior Gilead Sponsored HCV Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300103	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(18)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333292	A1 Falsche Population
(19)	NCT02336139	A Phase II Trial of Sofosbuvir (SOF) and GS-5816 for People With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Recent Injection Drug Use. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336139	A1 Falsche Population
(20)	NCT02346721	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346721	A1 Falsche Population
(21)	NCT02378935	Safety and Efficacy of Voxilaprevir Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02378935	A1 Falsche Population
(22)	NCT02378961	Safety and Efficacy of Voxilaprevir Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Non-Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02378961	A1 Falsche Population
(23)	NCT02468648	Viral Kinetics, Interferon Stimulated Genes (ISGs) and mirRNA Among Subjects Infected With Different Hepatitis C Virus Genotypes During Therapy With Sofosbuvir and GS-5816. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02468648	A1 Falsche Population
(24)	NCT02480712	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480712	A1 Falsche Population
(25)	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: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02510300	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(26)	NCT02533427	Effect of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination on the Pharmacokinetics of a Representative Hormonal Contraceptive Medication, Norgestimate/Ethinyl Estradiol. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533427	A1 Falsche Population
(27)	NCT02536313	Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination With or Without Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection Previously Treated With a Direct Acting Antiviral Regimen. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536313	A1 Falsche Population
(28)	NCT02607735	Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in Adults With Chronic HCV Infection Who Have Previously Received Treatment With Direct-Acting Antiviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607735	A1 Falsche Population
(29)	NCT02607800	Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir and Sofosbuvir/Velpatasvir in Adults With Chronic HCV Infection Who Have Not Previously Received Treatment With Direct-Acting Antiviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607800	A1 Falsche Population
(30)	NCT02625909	Randomised Study of Interferon-free Treatment for Recently Acquired Hepatitis C in PWID and People With HIV Coinfection.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625909	A1 Falsche Population
(31)	NCT02639247	Safety and Efficacy of SOF/VEL/VOX FDC for 12 Weeks and SOF/VEL for 12 Weeks in DAA-Experienced Adults With Chronic HCV Infection Who Have Not Received an NS5A Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639247	A1 Falsche Population
(32)	NCT02639338	Safety and Efficacy of SOF/VEL/VOX FDC for 8 Weeks and SOF/VEL for 12 Weeks in Adults Chronic Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639338	A1 Falsche Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(33)	NCT02657694	Reviewing DAA Efficacy Managing Patient Treatment In Online Neighbourhoods. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657694	A1 Falsche Population
(34)	NCT02671500	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic HCV. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02671500	A1 Falsche Population
(35)	NCT02722837	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722837	A1 Falsche Population
(36)	NCT02728206	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in HCV-Infected Adults Who Are Undergoing Liver Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728206	A1 Falsche Population
(37)	NCT02745535	Safety, Tolerability and Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Subjects With Previous DAA Experience. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745535	A1 Falsche Population
(38)	NCT02781558	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination (FDC) and Sofosbuvir/Velpatasvir FDC and Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 3 HCV Infection and Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781558	A1 Falsche Population
(39)	NCT02781571	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Have Received a Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781571	A1 Falsche Population
(40)	NCT02822794	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin for 12 or 24 Weeks in Participants With Chronic Genotype 1 or 2 Hepatitis C Virus Infection Who Have Previously Failed a Direct-Acting Antiviral-Containing Regimen. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02822794	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(41)	NCT02836925	Ledipasvir+Sofosbuvir and Sofosbuvir+Velpatasvir for Pts With Indolent Bcell Lymphoma Associated With HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836925	A1 Falsche Population
(42)	NCT02938013	deLIVER: Direct Acting Antiviral Effects on the Liver. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938013	A1 Falsche Population
(43)	NCT02994056	Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin for 12 Weeks in Participants With Chronic HCV Infection and Child-Pugh-Turcotte Class C Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994056	A1 Falsche Population
(44)	NCT02996682	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir ± Ribavirin for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection and Decompensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996682	A1 Falsche Population
(45)	NCT03018353	Curing HCV in Incarcerated Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018353	A1 Falsche Population
(46)	NCT03032666	Sofosbuvir/Ledipasvir for Hepatitis C Genotype 1-6 in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia: An Open Label Trial. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032666	A1 Falsche Population
(47)	NCT03036852	Sofosbuvir/Velpatasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Are on Dialysis for End Stage Renal Disease. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036852	A1 Falsche Population
(48)	NCT03057847	Sofosbuvir/Velpatasvir in Postpartum Women With Opioid Use Disorder and Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057847	A1 Falsche Population
(49)	NCT03074331	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074331	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(50)	NCT03086044	Transplanting Hepatitis C Positive Thoracic Organs. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086044	A1 Falsche Population
(51)	NCT03112044	Lung Transplant HCV, Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112044	A1 Falsche Population
(52)	NCT03118843	Safety And Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118843	A1 Falsche Population
(53)	NCT03164902	Digimeds to Optimize Adherence in Patients With Hepatitis C and Increased Risk for Nonadherence. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164902	A1 Falsche Population
(54)	NCT03207399	Lung Transplantation in Chronic HCV Infection With Post Transplant EPCLUSA Treatment. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207399	A1 Falsche Population
(55)	NCT03208127	DAA Treatment in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208127	A1 Falsche Population
(56)	NCT03222531	Expanding the Pool in Orthotopic Heart Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03222531	A1 Falsche Population
(57)	NCT03235154	A Pilot Study of Treating HCV at a Psychiatrist-staffed Outpatient Addiction Clinic. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235154	A1 Falsche Population
(58)	NCT03249194	Hepatitis C Virus Donor Positive Kidney Transplantation for Hepatitis C Virus Negative Recipients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249194	A1 Falsche Population
(59)	NCT03250910	Generic VEL/SOF With or Without RBV for HIV/HCV Coinfected Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03250910	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(60)	NCT03313414	HCV Post-Exposure Prophylaxis for Health Care Workers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313414	A1 Falsche Population
(61)	NCT03377478	Expanding the Pool in Lung Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03377478	A1 Falsche Population
(62)	NCT03383419	Transplant of Redeemed Organs by Judicious Administration of New Direct-Acting Antivirals for Hepatitis-C Heart Recipients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03383419	A1 Falsche Population
(63)	NCT03389061	Bioequivalence Study of Crushed Sofosbuvir/Velpatasvir Compared to the Whole Tablet. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389061	A1 Falsche Population
(64)	NCT03423641	An Observational Study of the Safety of Direct-acting Antivirals in Patients With Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423641	A1 Falsche Population
(65)	NCT03483987	Re-treatment of HCV Following DAA Failure. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483987	A1 Falsche Population
(66)	NCT03492112	A TEst and Treat Intervention aMong Current People Who Inject Drugs With HCV Attending Needle and Syringe Programs. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492112	A1 Falsche Population
(67)	NCT03501550	Study of CDI-31244 in Combination With Sofosbuvir (SOF) and Velpatasvir (VEL). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03501550	A1 Falsche Population
(68)	NCT03512210	Monitoring SOF/VEL in Treatment Naïve, HCV Participants With Active Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512210	A1 Falsche Population
(69)	NCT03513393	Influence of Cola on the Absorption of the HCV Agent Velpatasvir in Combination With PPI Omeprazole.. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513393	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(70)	NCT03549312	Switch to Genvoya Followed by HCV Therapy With Epclusa Followed by Simplification of HIV Therapy With Biktarvy in Patients With HIV-HCV Co-Infected Subjects on Opioid Substitution Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549312	A1 Falsche Population
(71)	NCT03570112	Transmission of Chronic Hepatitis C in Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570112	A1 Falsche Population
(72)	NCT03579576	Simplified Antiviral Treatment Strategy for Hepatitis C in Myanmar. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579576	A1 Falsche Population
(73)	NCT03619837	Prevention of De Novo HCV With Antiviral HCV Therapy Post-Liver and Post-Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619837	A1 Falsche Population
(74)	NCT03625687	Pan-genotypic Direct Acting Antiviral Therapy in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Lung Transplant. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625687	A1 Falsche Population
(75)	NCT03627546	HCV Seek, Test and Rapid Treatment for Young PWID. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627546	A1 Falsche Population
(76)	NCT03702218	Hepatitis C Positive Donor Into Hepatitis C Negative Recipients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702218	A1 Falsche Population
(77)	NCT03724149	Transplanting Hepatitis C Lungs Into Negative Lung Recipients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724149	A1 Falsche Population
(78)	NCT03776760	Strategies for Hepatitis C Testing and Treatment in Aboriginal Communities That Lead to Elimination. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776760	A1 Falsche Population
(79)	NCT03801707	Utilization of Hepatitis C Positive Kidneys in Negative Recipients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801707	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(80)	NCT03809533	The Use of Hepatitis C Positive Kidneys in Hepatitis C Negative Kidney Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809533	A1 Falsche Population
(81)	NCT03818308	Trial for the Treatment of Acute Hepatitis C for 8 Weeks With Sofosbuvir/Velpatasvir. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818308	A1 Falsche Population
(82)	NCT03819322	The Use of Hepatitis C Positive Livers in Hepatitis C Negative Liver Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03819322	A1 Falsche Population
(83)	NCT03820258	Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) Fixed Dose Combination (FDC) in Adolescents and Children With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820258	A2 Falsche Intervention
(84)	NCT03823911	Cardiovascular Disease in HIV and Hepatitis C: Risk Outcomes After Hepatitis C Eradication. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823911	A1 Falsche Population
(85)	NCT03887637	Real-world Effectiveness and Safety of Treatment With DAAs in Patients With CHC(Chronic Hepatitis C). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03887637	A1 Falsche Population
(86)	NCT03888729	Simplifying HCV Treatment in Rwanda for Elsewhere in the Developing World: Pangenotypic and Retreatment Study (SHARED3). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03888729	A1 Falsche Population
(87)	NCT03891550	Micro-elimination of Hepatitis C Virus Infection in Uremics. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891550	A1 Falsche Population
(88)	NCT03949764	The Kentucky Viral Hepatitis Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03949764	A1 Falsche Population
(89)	NCT03981445	Integrated HIV Prevention and HCV Care for PWID. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03981445	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(90)	NCT03987503	The No One Waits Study: Acceptability and Feasibility of Community-based Point-of-diagnosis HCV Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03987503	A1 Falsche Population
(91)	NCT04039698	Monitoring of Hepatitis C Treatment Using Telemedicine - a Clinical Trial in Public Health System in Brazil. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04039698	A1 Falsche Population
(92)	NCT04047680	eGFR Evolution in HCV Patients Receiving SOF-based or SOF-free DAAs. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04047680	A1 Falsche Population
(93)	NCT04075916	A Trial of Transplanting Hepatitis C Kidneys Into Hepatitis C-Negative Kidney Recipients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04075916	A1 Falsche Population
(94)	NCT04112303	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection and Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04112303	A1 Falsche Population
(95)	NCT04211909	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211909	A1 Falsche Population
(96)	NCT04382404	Treatment of Chronic Hepatitis C During Pregnancy With Sofosbuvir/Velpatasvir. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04382404	A1 Falsche Population
EU-CTR			
(97)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(98)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A1 Falsche Population
(99)	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-.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001249-26	A1 Falsche Population
(100)	2014-001682-27	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks with Sofosbuvir and Ribavirin for 24 Weeks in Subje.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001682-27	A1 Falsche Population
(101)	2014-001683-35	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Subjects with Chronic.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001683-35	A1 Falsche Population
(102)	2014-003898-42	An Open Label Study of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed-Dose Combination in Subjects with Chronic HCV Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003898-42	A1 Falsche Population
(103)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004674-42	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(104)	2015-000178-36	A phase II, open-label, single arm, multicentre, international trial of sofosbuvir and GS-5816 for people with chronic hepatitis C virus infection and recent injection drug use. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000178-36	A1 Falsche Population
(105)	2015-001956-31	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001956-31	A1 Falsche Population
(106)	2015-002996-12	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir f... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002996-12	A1 Falsche Population
(107)	2015-003001-42	A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 weeks in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003001-42	A1 Falsche Population
(108)	2015-003167-10	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003167-10	A1 Falsche Population
(109)	2015-003455-21	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Di... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003455-21	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(110)	2015-003460-36	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks Compared to Sofosbuvir/Velpa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003460-36	A1 Falsche Population
(111)	2015-004243-39	A randomised study of interferon-free treatment for recently acquired hepatitis C in people who inject drugs and people with HIV coinfection.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39	A1 Falsche Population
(112)	2016-000416-15	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Subjects with Chronic HCV Infection who have Received a Liver Transp.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000416-15	A1 Falsche Population
(113)	2016-000417-73	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination (FDC) and Sofosbuvir/Velpatasvir FDC and Ribavirin in Subje.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000417-73	A1 Falsche Population
(114)	2016-000599-87	Response guided therapy with daclatasvir, sofosbuvir and ribavirin for 12 or 24 weeks in patients with genotype 3 chronic hepatitis C virus: is longer therapy worthwhile?. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000599-87	A1 Falsche Population
(115)	2016-003066-10	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Chronic HCV Infection and C.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003066-10	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(116)	2016-003625-42	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Subjects with Chronic HCV Infection Who are on Dialysis for End Stage Renal Di.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003625-42	A1 Falsche Population
(117)	2016-003941-27	Bioequivalence study of CRUshed Sofosbuvir/velpAtasvir compared to the whole tablet (CRUSADE-1)/Hep-NED004. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003941-27	A1 Falsche Population
(118)	2017-000179-98	An Open-Label Study to Evaluate the Safety And Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000179-98	A1 Falsche Population
(119)	2017-004044-37	A Phase 1 Relative Bioavailability and Food Effect Study of a Pediatric Oral Granule Formulation of SOF/VEL in Healthy Adult Subjects.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004044-37	A1 Falsche Population
(120)	2018-000480-87	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed Dose Combination in Adolescents and Chil.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000480-87	A2 Falsche Intervention
(121)	2018-003474-27	Multicenter trial for the treatment of acute Hepatitis C for 8 weeks with Sofosbuvir/Velpatasvir fix dose combination - The HepNet Acute HCV-V study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003474-27	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
WHO-ICTRP			
(122)	ACTRN1261800193 9280	Sofosbuvir/Velpatasvir and Mental Health Impact in people with Lived Experience and Hepatitis C infection - SMILE-C Trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001939280	A1 Falsche Population
(123)	ACTRN1261900005 4112	A study of therapy for hepatitis C in pregnancy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000054112	A1 Falsche Population
(124)	ChiCTR1800020246	Study for Antiviral Therapy of Patients Co-infected with HIV and HCV. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800020246	A1 Falsche Population
(125)	ChiCTR1900027793	Two direct antiviral drugs in the clinical effect of reverse c liver fibrosis multicenter prospective cohort study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900027793	A1 Falsche Population
(126)	ChiCTR2000033390	The efficacy and safety of 12-week SOF/VEL regimen combined with prophylactic use of TAF for treatment-naive genotype 1-6 HCV/HBV co-infection adult patients with or without compensated cirrhosis in China: a multi-center, prospective, single-arm, open-label trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033390	A1 Falsche Population
(127)	CTRI/2017/02/00779 8	A Clinical Study to Investigate Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Patients with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/007798	A1 Falsche Population
(128)	CTRI/2018/08/01535 9	A clinical trial to study safety and efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir fixed dose combination in adult Indian patients with HCV infections. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/08/015359	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(129)	CTRI/2019/04/018385	Improvement of Mood and Cognition in patients with chronic hepatitis C infection after specific treatment for HCV. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018385	A1 Falsche Population
(130)	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: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000945-19-DE	A1 Falsche Population
(131)	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: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000946-39-DE	A1 Falsche Population
(132)	EUCTR2014-001682-27-GB	A trial looking at the treatment of SOF/GS-5816 for 12 weeks against the treatment of Sofosbuvir and Ribavirin for 24 weeks in patients with hepatitis C infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001682-27-GB	A1 Falsche Population
(133)	EUCTR2014-001683-35-DE	A trial looking at the treatment of SOF/GS-5816 for 12 weeks in patients with hepatitis C infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001683-35-DE	A1 Falsche Population
(134)	EUCTR2014-003898-42-DE	A trial looking at the treatment of SOF/GS-5816 in patients with hepatitis C infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003898-42-DE	A1 Falsche Population
(135)	EUCTR2015-001956-31-DK	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001956-31-DK	A1 Falsche Population
(136)	EUCTR2015-002996-12-GB	A trial investigating the safety and efficacy of the drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 for 8 weeks against Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 weeks for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002996-12-GB	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(137)	EUCTR2015-003001-42-SE	A trial looking at the treatment of Sofosbuvir/Velpatasvir in patients with hepatitis C infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003001-42-SE	A1 Falsche Population
(138)	EUCTR2015-003167-10-DE	A trial investigating the safety and efficacy of the drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 for 12 weeks against Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 weeks for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003167-10-DE	A1 Falsche Population
(139)	EUCTR2015-003455-21-DE	A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003455-21-DE	A1 Falsche Population
(140)	EUCTR2015-003460-36-DE	A trial investigating the safety and efficacy of the drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 for 8 weeks against Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 weeks for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003460-36-DE	A1 Falsche Population
(141)	EUCTR2015-004243-39-GB	A study to evaluate how effective, safe and tolerable Sofosbuvir/Velpatasvir is when taken by people with recent hepatitis C virus infection, in particular whether the length of treatment can be shortened. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004243-39-GB	A1 Falsche Population
(142)	EUCTR2015-004243-39-NL	The purpose of this study is to evaluate how effective, safe and tolerable Sofosbuvir (SOF)/Velpatasvir(VEL) is when taken by people with recent hepatitis C virus (HCV) infection, in particular whether the length of treatment can be shortened. Study participants will be randomly (occur by chance) assigned into one of the two different groups. The short treatment duration group will receive SOF/VEL for 6 weeks and the standard treatment duration group will receive SOF/VEL for 12 weeks. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004243-39-NL	A1 Falsche Population
(143)	EUCTR2016-000416-15-GB	A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000416-15-GB	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(144)	EUCTR2016-000417-73-ES	A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir for subjects with hepatitis C. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2016-000417-73-ES	A1 Falsche Population
(145)	EUCTR2016-000599-87-GB	Treatment for type 3 chronic hepatitis C virus infection: comparing 12 and 24 weeks of antiviral drugs - is longer therapy worthwhile?. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000599-87-GB	A1 Falsche Population
(146)	EUCTR2016-003625-42-GB	A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir for Subjects with hepatitis C who are on dialysis for kidney disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2016-003625-42-GB	A1 Falsche Population
(147)	EUCTR2016-003941-27-NL	Epclusa blood concentrations after crushing the tablet compared to the whole tablet. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003941-27-NL	A1 Falsche Population
(148)	EUCTR2017-000179-98-GB	A trial investigating the safety and efficacy of the drug combination Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for 12 weeks for subjects who took part in a previous hepatitis C treatment study conducted by Gilead. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000179-98-GB	A1 Falsche Population
(149)	EUCTR2018-000480-87-DE	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed Dose Combination in Adolescents and Children with Chronic HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000480-87-DE	A2 Falsche Intervention
(150)	EUCTR2018-003474-27-DE	Multicenter trial for the treatment of acute Hepatitis C with Sofosbuvir/Velpatasvir. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003474-27-DE	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(151)	IRCT20130812014333N145	Comparative assessment of the efficacy and safety of add on-treatment with “Sofosbuvir standard of care therapeutic regimen Velpatasvir” to “standard of care therapeutic regimen” in patients with COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130812014333N145	A1 Falsche Population
(152)	IRCT20170614034526N4	Efficacy & Safety of Velpatasvir-Sofosbuvir combination in treatment of Hepatitis-C patients of Pakistan, Phase-IV Interventional Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170614034526N4	A1 Falsche Population
(153)	ISRCTN61522291	VIETNarms: a multi-arm trial of HCV treatment strategies in Vietnam. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN61522291	A1 Falsche Population
(154)	JPRN-UMIN000035511	Study of real world efficacy and drug resistance associated substitutions of Sofosbuvir and Velpatasvir treatment for patients with HCV infection. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035511	A1 Falsche Population
(155)	JPRN-UMIN000035625	Efficacy and safety of sofosbuvir/belpatasvir combination tablets for patients infected with pan-genotypic hepatitis C virus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035625	A1 Falsche Population
(156)	JPRN-UMIN000035711	Evaluation of the efficacy of sofosbuvir and velpatasvir in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: a prospective study in real life settings. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035711	A1 Falsche Population
(157)	JPRN-UMIN000035713	Evaluation of the efficacy of sofosbuvir/velpatasvir and ribavirin in Japanese hepatitis C patients who failed direct-acting antiviral agents: a prospective study in real life settings. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035713	A1 Falsche Population
(158)	JPRN-UMIN000038587	Efficacy and safety of Sofosbuvir / Velpatasvir combination therapy for type C decompensated cirrhosis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038587	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(159)	JPRN-UMIN000040609	Relationship between sofosbuvir + velpatasvir + ribavirin combination therapy and drug resistance mutation for DAA treatment failure cases. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040609	A1 Falsche Population
(160)	NCT01740791	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-5816 in Subjects With Chronic HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01740791	A1 Falsche Population
(161)	NCT01817985	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics of GS-5816 in Subjects With Normal Hepatic Function and Moderate or Severe Hepatic Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01817985	A1 Falsche Population
(162)	NCT01858766	Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Chronic HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01858766	A1 Falsche Population
(163)	NCT01909804	Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-experienced Subjects With Chronic HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01909804	A1 Falsche Population
(164)	NCT02002767	Pharmacokinetics of GS-5816 in Subjects With Normal Renal Function and Severe Renal Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02002767	A1 Falsche Population
(165)	NCT02064049	Surveillance and Treatment of Prisoners With Hepatitis C. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064049	A1 Falsche Population
(166)	NCT02185794	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9857 in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02185794	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(167)	NCT02201901	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV Infection and Child-Pugh Class B Cirrhosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02201901	A1 Falsche Population
(168)	NCT02202980	Efficacy and Safety of Oral Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202980	A1 Falsche Population
(169)	NCT02220998	Comparison of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks With Sofosbuvir and Ribavirin for 12 Weeks in Adults With Chronic Genotype 2 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220998	A1 Falsche Population
(170)	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: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292706	A1 Falsche Population
(171)	NCT02300103	Efficacy And Safety Of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination With Ribavirin in Chronic HCV Infected Adults Who Participated in a Prior Gilead Sponsored HCV Treatment Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02300103	A1 Falsche Population
(172)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02333292	A1 Falsche Population
(173)	NCT02336139	A Phase II Trial of Sofosbuvir (SOF) and GS-5816 for People With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Recent Injection Drug Use. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336139	A1 Falsche Population
(174)	NCT02378935	Safety and Efficacy of Voxilaprevir Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02378935	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(175)	NCT02378961	Safety and Efficacy of Voxilaprevir Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Non-Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT02378961	A1 Falsche Population
(176)	NCT02468648	Viral Kinetics, Interferon Stimulated Genes (ISGs) and mirRNA Among Subjects Infected With Different Hepatitis C Virus Genotypes During Therapy With Sofosbuvir and GS-5816. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT02468648	A1 Falsche Population
(177)	NCT02480712	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Coinfection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT02480712	A1 Falsche Population
(178)	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: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT02510300	A5 Falscher Studientyp
(179)	NCT02533427	Effect of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination on the Pharmacokinetics of a Representative Hormonal Contraceptive Medication, Norgestimate/Ethinyl Estradiol. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT02533427	A1 Falsche Population
(180)	NCT02536313	Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination With or Without Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection Previously Treated With a Direct Acting Antiviral Regimen. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT02536313	A1 Falsche Population
(181)	NCT02625909	Randomised Study of Interferon-free Treatment for Recently Acquired Hepatitis C in PWID and People With HIV Coinfection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri-ID=NCT02625909	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(182)	NCT02657694	Reviewing DAA Efficacy Managing Patient Treatment In Online Neighbourhoods. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657694	A1 Falsche Population
(183)	NCT02671500	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic HCV. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02671500	A1 Falsche Population
(184)	NCT02728206	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in HCV-Infected Adults Who Are Undergoing Liver Transplantation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02728206	A1 Falsche Population
(185)	NCT02745535	Safety, Tolerability and Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Subjects With Previous DAA Experience. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02745535	A1 Falsche Population
(186)	NCT02822794	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin for 12 or 24 Weeks in Participants With Chronic Genotype 1 or 2 Hepatitis C Virus Infection Who Have Previously Failed a Direct-Acting Antiviral-Containing Regimen. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02822794	A1 Falsche Population
(187)	NCT02836925	Ledipasvir+Sofosbuvir and Sofosbuvir+Velpatasvir for Pts With Indolent Bcell Lymphoma Associated With HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02836925	A1 Falsche Population
(188)	NCT02938013	deLIVER: Direct Acting Antiviral Effects on the Liver. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02938013	A1 Falsche Population
(189)	NCT02994056	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Ribavirin. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02994056	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(190)	NCT02996682	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir ± Ribavirin for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection and Decompensated Cirrhosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02996682	A1 Falsche Population
(191)	NCT03018353	Curing HCV in Incarcerated Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03018353	A1 Falsche Population
(192)	NCT03032666	Sofosbuvir/Ledipasvir for Hepatitis C Genotype 1-6 in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia: An Open Label Trial. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03032666	A1 Falsche Population
(193)	NCT03036852	Sofosbuvir/Velpatasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Are on Dialysis for End Stage Renal Disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03036852	A1 Falsche Population
(194)	NCT03057847	Sofosbuvir/Velpatasvir in Postpartum Women With Opioid Use Disorder and Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03057847	A1 Falsche Population
(195)	NCT03074331	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03074331	A1 Falsche Population
(196)	NCT03086044	Transplanting Hepatitis C Positive Thoracic Organs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03086044	A1 Falsche Population
(197)	NCT03112044	Lung Transplant HCV, Pilot Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112044	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(198)	NCT03118843	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03118843	A1 Falsche Population
(199)	NCT03222531	Expanding the Pool in Orthotopic Heart Transplantation. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03222531	A1 Falsche Population
(200)	NCT03235154	A Pilot Study of Treating HCV at a Psychiatrist-staffed Outpatient Addiction Clinic. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235154	A1 Falsche Population
(201)	NCT03249194	Hepatitis C Virus Donor Positive Kidney Transplantation for Hepatitis C Virus Negative Recipients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03249194	A1 Falsche Population
(202)	NCT03250910	Generic VEL/SOF With or Without RBV for HIV/HCV Coinfected Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03250910	A1 Falsche Population
(203)	NCT03313414	HCV Post-Exposure Prophylaxis for Health Care Workers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313414	A1 Falsche Population
(204)	NCT03377478	Expanding the Pool in Lung Transplantation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03377478	A1 Falsche Population
(205)	NCT03383419	Transplant of Redeemed Organs by Judicious Administration of New Direct-Acting Antivirals for Hepatitis-C Heart Recipients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03383419	A1 Falsche Population
(206)	NCT03389061	Bioequivalence Study of Crushed Sofosbuvir/Velpatasvir Compared to the Whole Tablet. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03389061	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(207)	NCT03492112	A Test and Treat Intervention among Current People Who Inject Drugs With HCV Attending Needle and Syringe Programs. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492112	A1 Falsche Population
(208)	NCT03501550	Study of CDI-31244 in Combination With Sofosbuvir (SOF) and Velpatasvir (VEL). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03501550	A1 Falsche Population
(209)	NCT03512210	Monitoring SOF/VEL in Treatment Naïve, HCV Participants With Active Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512210	A1 Falsche Population
(210)	NCT03513393	Influence of Cola on the Absorption of the HCV Agent Velpatasvir in Combination With PPI Omeprazole. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03513393	A1 Falsche Population
(211)	NCT03549312	Switch to Genvoya Followed by HCV Therapy With Eplusa Followed by Simplification of HIV Therapy With Biktarvy in Patients With HIV-HCV Co-Infected Subjects on Opioid Substitution Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549312	A1 Falsche Population
(212)	NCT03570112	Transmission of Chronic Hepatitis C in Pregnancy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03570112	A1 Falsche Population
(213)	NCT03579576	Simplified Antiviral Treatment Strategy for Hepatitis C in Myanmar. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03579576	A1 Falsche Population
(214)	NCT03619837	Prevention of De Novo HCV With Antiviral HCV Therapy Post-Liver and Post-Kidney Transplant. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03619837	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(215)	NCT03625687	Pan-genotypic Direct Acting Antiviral Therapy in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Lung Transplant. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625687	A1 Falsche Population
(216)	NCT03627546	HCV Seek, Test and Rapid Treatment for Young PWID. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03627546	A1 Falsche Population
(217)	NCT03724149	Transplanting Hepatitis C Lungs Into Negative Lung Recipients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03724149	A1 Falsche Population
(218)	NCT03801707	Utilization of Hepatitis C Positive Kidneys in Negative Recipients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03801707	A1 Falsche Population
(219)	NCT03809533	The Use of Hepatitis C Positive Kidneys in Hepatitis C Negative Kidney Transplant Recipients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809533	A1 Falsche Population
(220)	NCT03819322	The Use of Hepatitis C Positive Livers in Hepatitis C Negative Liver Transplant Recipients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03819322	A1 Falsche Population
(221)	NCT03820258	Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) Fixed Dose Combination (FDC) in Adolescents and Children With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03820258	A2 Falsche Intervention
(222)	NCT03888729	Simplifying HCV Treatment in Rwanda for Elsewhere in the Developing World: Pangenotypic and Retreatment Study (SHARED3). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03888729	A1 Falsche Population
(223)	NCT03891550	Micro-elimination of Hepatitis C Virus Infection in Uremics. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891550	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(224)	NCT03949764	The Kentucky Viral Hepatitis Treatment Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03949764	A1 Falsche Population
(225)	NCT03987503	The No One Waits Study: Acceptability and Feasibility of Community-based Point-of-diagnosis HCV Treatment Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03987503	A1 Falsche Population
(226)	NCT04039698	Monitoring of Hepatitis C Treatment Using Telemedicine - a Clinical Trial in Public Health System in Brazil. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04039698	A1 Falsche Population
(227)	NCT04075916	A Trial of Transplanting Hepatitis C Kidneys Into Hepatitis C-Negative Kidney Recipients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04075916	A1 Falsche Population
(228)	NCT04112303	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection and Compensated Cirrhosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04112303	A1 Falsche Population
(229)	NCT04211909	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04211909	A1 Falsche Population
(230)	NCT04382404	Treatment of Chronic Hepatitis C During Pregnancy With Sofosbuvir/Velpatasvir. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04382404	A1 Falsche Population
(231)	TCTR20171115002	Test and Treat HIV and Viral Hepatitis for People Who Use Drugs and Their Partners in Thailand: The C-Free Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20171115002	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(232)	TCTR20200224005	An Open Label, Randomized, Two-Treatment, Four-Period, Two-Sequence, Single Oral Dose, Crossover, Fully Replicate Bioequivalence Study of GPO-Hep C (Sofosbuvir/Velpatasvir 400/100 mg/tablets) of The Government Pharmaceutical Organization, Bangkok, Thailand with EPCLUSA (Sofosbuvir/Velpatasvir 400/100 mg/tablets) of PATHEON INC., Canada in Normal, Healthy, Adult Human Subjects under Fasting Conditions. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 06.07.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200224005	A1 Falsche Population

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 4-65 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 4-65 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G342-1143

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Ziele:</p> <p>PK-Lead-in-Phase: Bewertung des steady-state PK und Bestätigung der Dosis der Fixdosiskombination SOF/VEL bei pädiatrischen Patienten mit chronischer HCV-Infektion</p> <p>Behandlungsphase: Sicherheit und Verträglichkeit der Fixkombination SOF/VEL über 12 Wochen bei pädiatrischen Patienten mit chronischer HCV-Infektion</p> <p>Hypothesen:</p> <p>Im Rahmen der Studie G342-1143 werden keine formalen Hypothesentests durchgeführt.</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	Das ursprüngliche Protokoll wurde viermal angepasst. Dabei gab es keine relevanten Änderungen der ursprünglich geplanten Methodik.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elternteil oder gesetzlicher Vertreter vor jeglicher Screening-Untersuchung in der Lage, die Einwilligungserklärung zu unterzeichnen und willens den Erfordernissen der Studie zu entsprechen. Einwilligung wenn möglich gemäß unabhängiger Ethik-Kommission und dem Ermessen des Prüfers • Zu Studienbeginn 3 Jahre bis <18 Jahre. • Chronische HCV-Infektion (≥6 Monate), dokumentiert durch medizinische Vorgeschichte oder Leberbiopsie • HCV-RNA ≥1.000 I.E./mL beim Screening • Patienten müssen folgenden Behandlungsstatus haben • Therapienaiv: niemals einem zugelassenen oder experimentellen HCV-spezifischen DAA-Wirkstoff oder einer vorherigen Behandlung von HCV mit IFN oder RBV ausgesetzt • Therapieerfahren: vorheriges Therapieversagen oder Unverträglichkeit einer Behandlung mit IFN und oder ohne RBV und mit oder ohne Proteaseinhibitor, die mindestens 8 Wochen vor dem ersten Tag abgeschlossen wurde. • Interferonintolerant: Patienten die aufgrund ≥1 UE die Therapie abgebrochen haben (≤12 Wochen insgesamt)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Weibliche Probanden müssen einen negativen Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings und Studienbeginn vorweisen. • Männliche und weibliche Teilnehmer im geschlechtsfähigen Alter müssen sich bereit erklären die im Studienprotokoll (Anhang 16.1.1) beschriebenen Verhütungsmethoden zu verwenden. • Stillende Frauen stimmten vor der Verabreichung des Studienmedikaments der Einstellung der Stillzeit zu. • Die Probanden waren in der Lage, die Dosierungsanweisungen für die Verabreichung von Studienmedikamenten zu befolgen und den Beurteilungsplan der Studie abzuschließen. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Verwendung eines HCV NS5A-Inhibitors • Aktuelle oder frühere Leberdekomensation • Folgende Laborwerte beim Screening • INR der Prothrombinzeit >1,2xULN • Thrombozyten <50.000/mm³ • Albumin <3,5 g/dl • ALT >10xULN • AST >10xULN • Direktes Bilirubin >1,5xULN • eGFR <90 mL/min/1,73 m² (Schwartz-Formel) • Chronische Leberkrankheit einer Nicht-HCV-Ätiologie • Nachweis eines Leberzellkarzinoms oder anderer bösartiger Erkrankungen (Ausnahme: spezielle überstandene Hautkrebserkrankungen) • Koinfektion mit HIV, HAV oder HBV • Aktuelle oder Vorgeschichte folgender Punkte • Schwerwiegende kardiovaskuläre, pulmonale oder neurologische Erkrankungen • Nachweis eines gastrointestinalen Malabsorptionssyndroms • Organ- oder Knochenmarktransplantation • Psychiatrischer Krankenhausaufenthalt, Suizidversuch und/oder eine Behinderung als Folge ihrer psychiatrischen Erkrankung innerhalb der letzten fünf Jahre. Probanden mit psychiatrischer Krankheit (ohne die zuvor genannten Bedingungen), die vor der Einschreibung mindestens sechs Monate lang unter einem stabilen Behandlungsschema gut kontrolliert wurden oder in den letzten zwölf Monaten keine Medikamente benötigten, können einbezogen worden sein. • Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 12 Monaten nach dem Screening (Ausnahme: durch verschriebenes Medikament)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Sexuell aktive Männer oder Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Studie nicht bereit waren, eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. • Einnahme von verbotenen Medikamenten (gemäß Studienbericht Abschnitt 7.4.7) • Einnahme von Prüfpräparaten in den letzten 28 Tagen (außer mit ausdrücklicher Zustimmung des Sponsors) • Bekannte Hypersensibilität auf das Studienmedikament, die Stoffwechselprodukte oder die Rezeptur des Trägerstoffs
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Kohorte 1 (12 bis <18 Jahre): 21 Studienzentren in den USA, Italien, Großbritannien und Belgien</p> <p>Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre): 26 Studienzentren in den USA, Italien, Großbritannien und Belgien.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Kohorte 1 (12 bis <18 Jahre): <u>PK-Lead-in-Phase:</u> SOF/VEL in Tablettenform 400/100 mg oder 2x200/50 mg einmal täglich für 7 Tage. Bei Schluckunfähigkeit als Granulat. <u>Behandlungsphase:</u> Teilnehmer, die die PK-Lead-in-Phase abgeschlossen haben, werden unverzüglich in die Behandlungsphase eingeschrieben. Orale Einnahme von SOF/VEL 400/100 mg einmal täglich für 12 Wochen.</p> <p>Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre): <u>PK-Lead-in-Phase:</u> SOF/VEL (200/50 mg) in Tablettenform einmal täglich für 7 Tage. Bei Schluckunfähigkeit als Granulat. <u>Behandlungsphase:</u> Teilnehmer, die die PK-Lead-in-Phase abgeschlossen haben, werden unverzüglich in die Behandlungsphase eingeschrieben. Orale Einnahme von SOF/VEL 200/50 mg einmal täglich 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> PK-Lead-in-Phase: Ermittlung von steady-state PK, AUC_{tau} von VEL, SOF und SOF-Metabolit GS 331007 Behandlungsphase: Beurteilung aller UE mit Fokus auf UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> PK-Lead-in-Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antivirale Aktivität, einschließlich der Beurteilung der HCV-RNA von Baseline bis Tag 7 • UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen. <p>Behandlungsphase:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit SVR12, SVR12 ist der Key-Efficacy-Endpunkt. • Anteil der Patienten mit HCV-RNA <LLOQ zu Woche 4 und Woche 24 nach Beendigung der Behandlung • Anteil der Patienten mit virologischem Versagen, einschließlich Breakthrough/Nonresponse and Relapse • Anteil der Patienten mit HCV-RNA <LLOQ während der Behandlung • Virusresistenz gegen SOF und/oder VEL während der Behandlung und nach Beendigung der Behandlung • Veränderung der HCV-RNA von Tag 1 • Lebensqualität und neuropsychiatrische Untersuchungen anhand des PedsQL™ • Wachstums- und Entwicklung (Größe, Gewicht, Tanner Stage Assessment, Größe der Eltern und Knochenalter) • Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde für beide Kohorten so gewählt, dass die Grenzen eines zweiseitigen 95%-KI höchstens 20% in beide Richtungen von der beobachteten SVR12-Rate abweichen. Kohorte 1 der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahre und die beiden Kohorten 2 und 3 der Kinder von 3 bis <12 Jahren sollen demnach ungefähr je 100 Teilnehmer beinhalten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Externes DMC überwachte den Verlauf der Studie und führte Zwischenanalysen durch, um UE zu erfassen und ggf. einen vorzeitigen Studienabbruch zu empfehlen. Eine Interimanalyse war geplant, nachdem alle Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) die Follow-up-Woche 12 beendet hatten oder dauerhaft aus der Studie ausgeschieden sind (Interim 1). Eine weitere Interimanalyse war geplant, nachdem alle Kinder (6 bis <12 Jahre) die Follow-up-Woche 12 beendet hatten oder dauerhaft aus der Studie ausgeschieden sind (Interim 2).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
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	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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?	Offene Studie 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	Key-Efficacy-Endpunkt (SVR12): Keine Inferenzstatistik. Es werden ein Punktschätzer und das zugehörige zweiseitige 95%-KI nach Clopper-Pearson für den Anteil Patienten mit SVR12 dargestellt. Secondary-Efficacy-Endpunkt: Deskriptive Statistik (Punktschätzer mit 95%-KI, MW und SD, Median und Q1/Q3)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In Bezug auf SVR12 werden Subgruppenanalysen (zusätzlich stratifiziert nach HCV-Genotypen) in Bezug auf die folgenden Merkmale dargestellt: Geschlecht, Abstammung, Ethnie, Baseline Gewicht, IL28B, Baseline HCV-RNA, Baseline ALT, frühere HCV-Behandlung, aktuelle Reaktion auf HCV-Behandlung, Behandlungsstatus und Adhärenz-Therapieschema.
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,	a. Nicht zutreffend b. Kohorte 1 (12 bis <18 Jahre): 102; Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre): 73 c. Kohorte 1 (12 bis <18 Jahre): 102; Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre): 73

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Kohorte 1 (12 bis <18 Jahre): 1 Patient musste die Behandlung wegen Schwangerschaft vorzeitig abbrechen Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre): 5 Patienten mussten die Studie vorzeitig abbrechen aufgrund von UE (2 Personen), Ermessen des Prüfarztes (1 Person) und mangelnder Wirksamkeit (1 Person)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Kohorte 1 (12 bis <18 Jahre):</u> Screening erster Patient: 26. Januar 2017 Letzte Beobachtung des letzten Patienten (für den Interim 1-Bericht): 18. April 2019 Data cut: 26. April 2019 <u>Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre):</u> Screening erster Patient: 26. Januar 2017 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 25. April 2019 Datenbank Finalisierung: 26. April 2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUCtau: Area Under the Plasma/Serum Concentration versus Time Curve Over the Dosing Interval; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; DMC: Data Monitoring Committee; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HAV: Hepatitis A-Virus; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; I.E.: Internationale Einheit; IFN: Interferon; IL28B: Interleukin 28 B; INR: International Normalized Ratio; KI: Konfidenzintervall; LLOQ: Untere Quantifizierungsgrenze; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PK: Pharmakokinetik; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Oberer Normwert; VEL: Velpatasvir</p>		

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

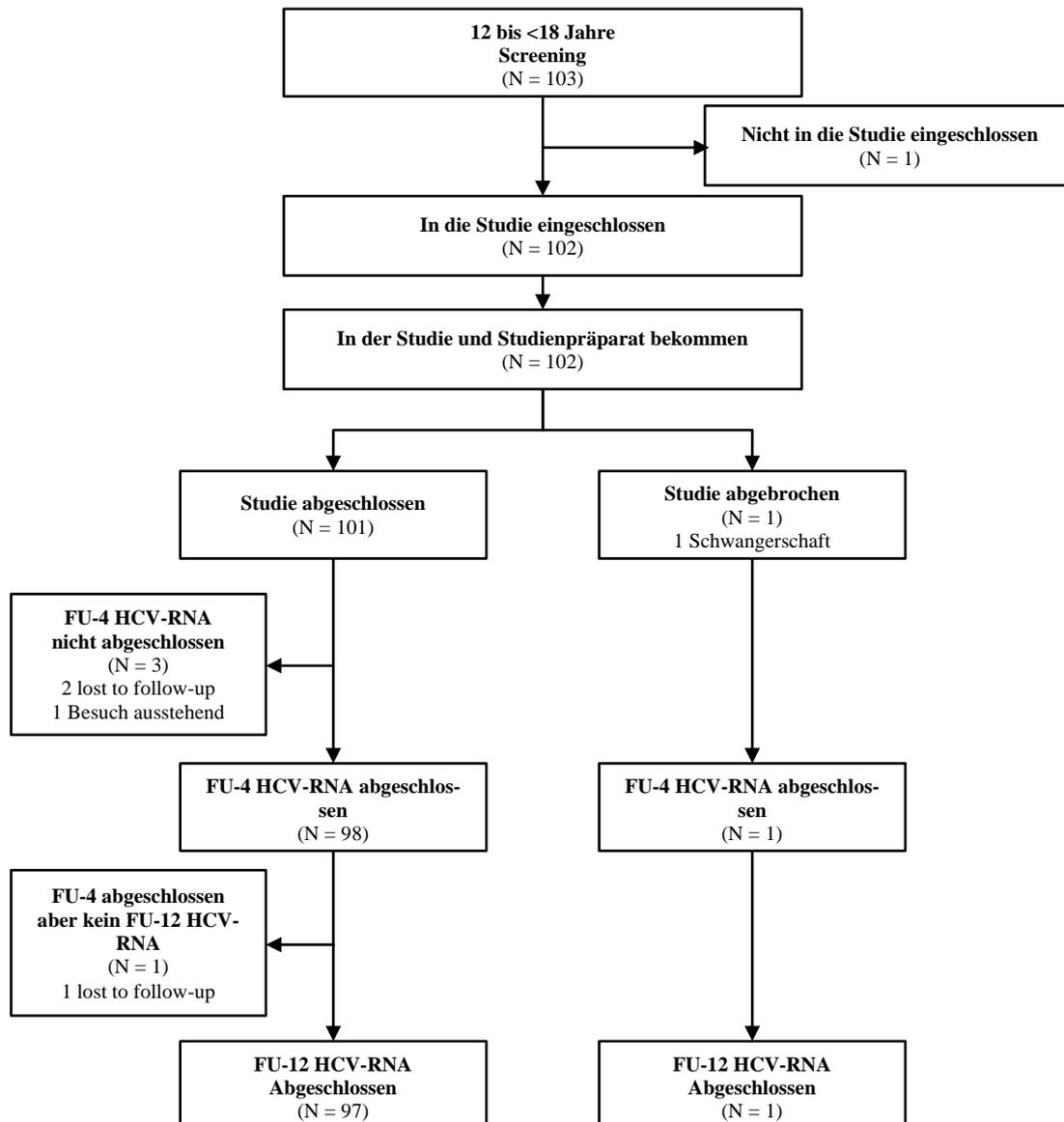


Abbildung 9: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenflusses für die Studie G342-1143 (Kohorte 1: 12 bis <18 Jahre)

FU: Follow up; HCV: Hepatitis C-Virus; N: Anzahl der Patienten; RNA: Ribonukleinsäure

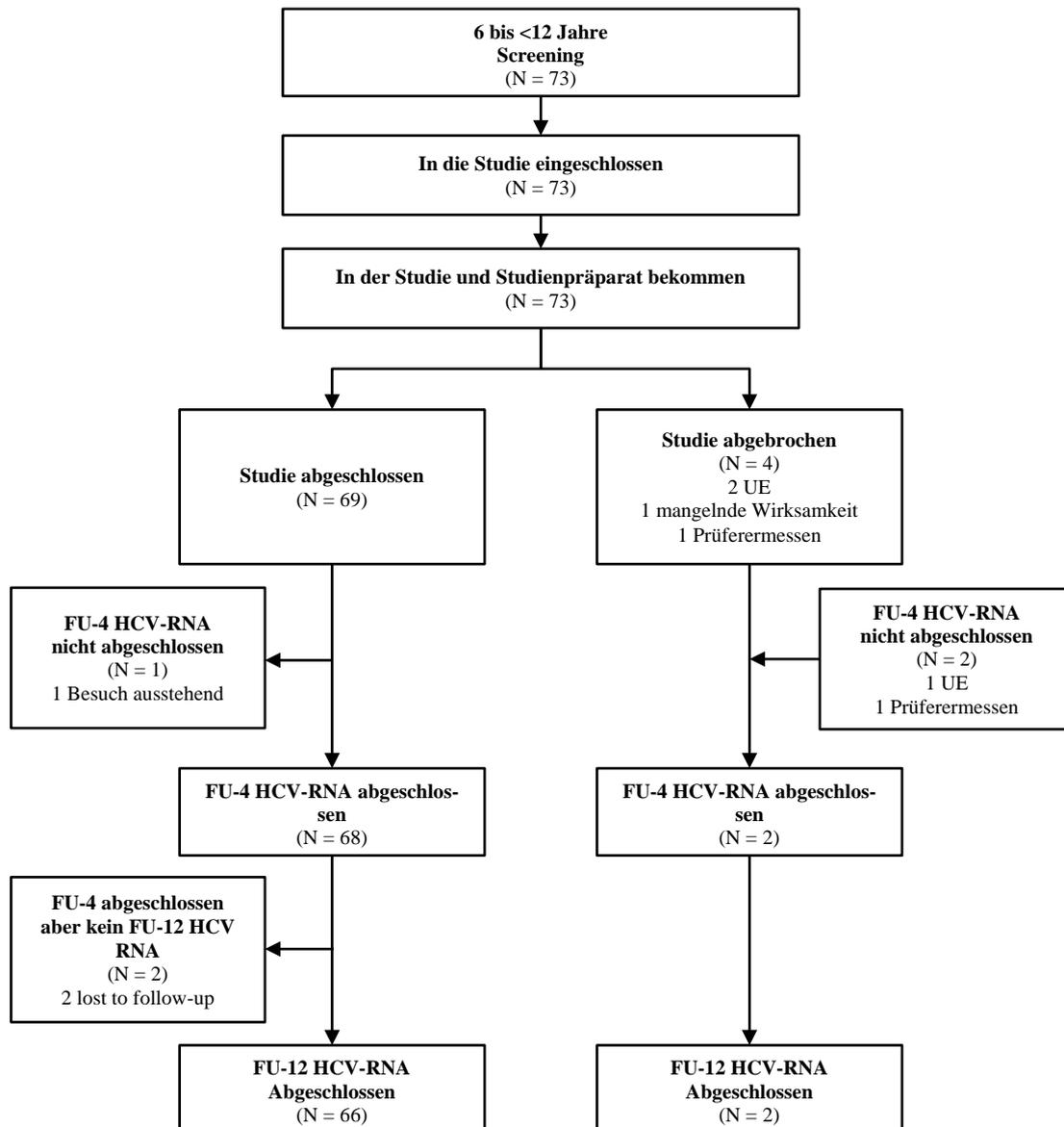


Abbildung 10: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenflusses für die Studie G342-1143 (Kohorte 2: 6 bis <12 Jahre)

FU: Follow up; HCV: Hepatitis C-Virus; N: Anzahl der Patienten; RNA: Ribonukleinsäure

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 4-66 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie G342-1143

Studie: GS-US-342-1143 (Kohorte 1 und Kohorte 2)

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 Sofosbuvir/Velpatasvir 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 einarmige, nicht-randomisierte, offene, internationale, multizentrische Phase-II-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Nicht zutreffend

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Nicht zutreffend

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

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 als adäquat betrachtet hat. Der Endpunkt wurde in der betrachteten Studie durch eine objektive Messung bestimmt, weshalb eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht anzunehmen ist. Eine Messung der

SVR12 liegt für 98 der 102 Patienten (Kohorte 1) bzw. 68 der 73 Patienten (Kohorte 2) vor, somit ist das ITT-Prinzip nicht verletzt. Der Wert des Patienten, für den keine Messung der SVR12 vorlag, wurde für die Auswertung imputiert als \geq LLOQ. 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 G342-1143 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 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:

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 Dossiervorlage für alle Endpunkte der Studie als hoch einzustufen ist. Diese Vorgabe ist jedoch für den Endpunkt UE in diesem Fall nicht zutreffend, da die Erhebung der UE standardisierten und weithin anerkannten Kriterien folgt und auch über Studien hinweg bei ausreichender Größe des Effekts 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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben 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:

Da es sich bei der Studie G342-1143 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 90%. 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.

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)	280
Anhang 4-G2: Weitere Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet)	309

Anhang 4-G1: Weitere Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (elternberichtet)

Ergebnisse für die Gesamtpopulationen der Kinder und Jugendlichen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Physical Functioning	12 to < 18 Years Old								
	SOF/VEL (400/100 mg) 12 Weeks (N=102)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	98	85.9	22.73	0.0	80.0	100.0	100.0	100.0	
At Week 12	97	86.0	21.37	10.0	75.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	96	0.3	25.69	-90.0	-5.0	0.0	2.5	100.0	0.72
At EOT	97	86.0	21.37	10.0	75.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	96	0.3	25.69	-90.0	-5.0	0.0	2.5	100.0	0.72
At FU-12	94	86.0	22.30	0.0	80.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	92	0.5	26.84	-100.0	0.0	0.0	5.0	95.0	0.60
Change from EOT at FU-12	91	-0.2	23.86	-100.0	0.0	0.0	5.0	85.0	0.91
At FU-24	94	83.5	26.05	0.0	80.0	97.5	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	92	-2.1	24.51	-100.0	-5.0	0.0	5.0	100.0	0.75
Change from EOT at FU-24	91	-1.9	28.74	-100.0	-5.0	0.0	5.0	85.0	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 16.2.8.7.

Data Extracted: 01May2020
Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 08MAY2020:21:03

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=73)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	72	90.7	18.45	0.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
At Week 12	68	93.3	12.86	35.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	67	2.6	18.45	-40.0	0.0	0.0	5.0	100.0	0.34
At EOT	70	92.4	14.76	30.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	69	2.1	18.50	-40.0	-5.0	0.0	5.0	100.0	0.50
At FU-12	68	93.0	14.73	25.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	67	1.3	11.12	-30.0	0.0	0.0	0.0	43.8	0.39
Change from EOT at FU-12	67	0.8	11.88	-37.5	-5.0	0.0	5.0	35.0	0.61
At FU-24	69	89.7	18.90	15.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	68	-2.1	19.02	-80.0	-5.0	0.0	0.0	45.0	0.49
Change from EOT at FU-24	68	-2.6	18.50	-85.0	-5.0	0.0	5.0	25.0	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.

Source: Listing 16.2.8.7.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 08MAY2020:21:03

Page 2 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Physical Functioning (Continued)	3 to < 6 Years Old								
	SOF/VEL (200/50 or 150/37.5 mg) 12 Weeks (N=41)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	41	93.5	15.13	25.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
At Week 12	32	94.4	10.61	50.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	32	1.3	17.60	-50.0	0.0	0.0	0.0	65.0	0.83
At EOT	34	94.3	10.45	50.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	34	0.7	17.28	-50.0	0.0	0.0	0.0	65.0	0.99
At FU-12	35	93.3	19.02	10.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	35	-0.4	15.02	-65.0	0.0	0.0	0.0	45.0	1.00
Change from EOT at FU-12	33	-1.2	20.23	-80.0	0.0	0.0	10.0	30.0	0.43
At FU-24	35	94.2	7.64	75.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	35	0.5	15.95	-25.0	-5.0	0.0	0.0	65.0	0.77
Change from EOT at FU-24	33	-0.2	10.87	-25.0	-5.0	0.0	5.0	25.0	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 16.2.8.7.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 08MAY2020:21:03

Page 3 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Emotional Functioning	12 to < 18 Years Old								
	SOF/VEL (400/100 mg) 12 Weeks (N=102)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	98	78.9	20.84	6.3	62.5	84.4	100.0	100.0	
At Week 12	97	81.3	20.64	31.3	68.8	87.5	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	96	2.4	20.46	-68.8	-6.3	0.0	12.5	56.3	0.14
At EOT	97	81.3	20.64	31.3	68.8	87.5	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	96	2.4	20.46	-68.8	-6.3	0.0	12.5	56.3	0.14
At FU-12	94	81.2	18.86	31.3	68.8	87.5	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	92	3.6	16.49	-43.8	-6.3	0.0	12.5	37.5	0.028
Change from EOT at FU-12	91	0.0	16.72	-37.5	-6.3	0.0	6.3	62.5	0.79
At FU-24	94	80.9	19.01	12.5	68.8	81.3	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	92	3.4	17.56	-43.8	-6.3	0.0	18.8	43.8	0.052
Change from EOT at FU-24	91	0.0	18.61	-50.0	-12.5	0.0	6.3	62.5	0.83

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 16.2.8.7.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 08MAY2020:21:03

Page 4 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=73)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	73	72.3	18.63	31.3	56.3	68.8	87.5	100.0	
At Week 12	68	77.1	19.72	37.5	62.5	75.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	68	5.1	15.83	-37.5	-6.3	6.3	15.6	31.3	0.007
At EOT	70	76.6	19.67	37.5	62.5	75.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	70	4.5	16.66	-43.8	-6.3	6.3	12.5	31.3	0.015
At FU-12	68	76.8	16.90	50.0	62.5	75.0	93.8	100.0	
Change from BL at FU-12	68	4.1	16.50	-31.3	-6.3	0.0	12.5	43.8	0.043
Change from EOT at FU-12	67	-0.1	16.77	-43.8	-6.3	0.0	6.3	37.5	0.78
At FU-24	69	74.6	18.41	43.8	62.5	68.8	93.8	100.0	
Change from BL at FU-24	69	2.2	17.14	-37.5	-6.3	0.0	12.5	37.5	0.27
Change from EOT at FU-24	68	-1.9	16.24	-50.0	-6.3	0.0	6.3	31.3	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.

Source: Listing 16.2.8.7.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 08MAY2020:21:03

Page 5 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Emotional Functioning (Continued)	3 to < 6 Years Old								
	SOF/VEL (200/50 or 150/37.5 mg) 12 Weeks (N=41)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	41	78.2	14.73	50.0	68.8	75.0	87.5	100.0	
At Week 12	32	82.4	15.10	37.5	75.0	84.4	93.8	100.0	
Change from BL at Week 12	32	4.3	16.38	-37.5	-3.1	0.0	12.5	37.5	0.13
At EOT	34	81.1	17.10	31.3	75.0	84.4	93.8	100.0	
Change from BL at EOT	34	3.1	17.01	-37.5	-6.3	0.0	12.5	37.5	0.27
At FU-12	35	83.4	14.46	56.3	75.0	81.3	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	35	5.2	15.42	-37.5	0.0	6.3	12.5	31.3	0.039
Change from EOT at FU-12	33	1.5	19.39	-37.5	-12.5	0.0	12.5	62.5	0.88
At FU-24	35	81.8	15.78	43.8	75.0	87.5	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	35	3.6	21.82	-50.0	-12.5	0.0	18.8	43.8	0.33
Change from EOT at FU-24	33	0.9	23.44	-50.0	-12.5	0.0	12.5	62.5	0.99

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 16.2.8.7.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 08MAY2020:21:03

Page 6 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Social Functioning	12 to < 18 Years Old								
	SOF/VEL (400/100 mg) 12 Weeks (N=102)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	98	83.2	23.42	16.7	66.7	100.0	100.0	100.0	
At Week 12	97	86.0	20.43	25.0	75.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	96	2.7	20.82	-66.7	0.0	0.0	8.3	66.7	0.11
At EOT	97	86.0	20.43	25.0	75.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	96	2.7	20.82	-66.7	0.0	0.0	8.3	66.7	0.11
At FU-12	93	85.2	18.95	33.3	66.7	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	91	3.4	21.26	-66.7	0.0	0.0	8.3	75.0	0.10
Change from EOT at FU-12	90	-0.5	16.33	-66.7	0.0	0.0	8.3	50.0	0.77
At FU-24	94	85.1	20.52	33.3	75.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	92	3.2	22.71	-66.7	-8.3	0.0	12.5	83.3	0.11
Change from EOT at FU-24	91	-0.2	19.91	-58.3	-8.3	0.0	8.3	66.7	0.97

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 16.2.8.7.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 08MAY2020:21:03

Page 7 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=73)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	73	80.0	20.87	16.7	66.7	83.3	100.0	100.0	
At Week 12	68	82.8	21.30	0.0	75.0	91.7	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	68	2.7	14.85	-25.0	-8.3	0.0	8.3	41.7	0.29
At EOT	70	82.6	21.46	0.0	75.0	91.7	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	70	2.5	14.70	-25.0	-8.3	0.0	8.3	41.7	0.32
At FU-12	68	78.4	25.11	0.0	70.8	87.5	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	68	-2.0	17.46	-58.3	-12.5	0.0	8.3	41.7	0.46
Change from EOT at FU-12	67	-4.2	16.88	-58.3	-8.3	0.0	0.0	41.7	0.052
At FU-24	69	80.2	19.44	16.7	66.7	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	69	0.5	16.90	-50.0	-8.3	0.0	8.3	33.3	0.75
Change from EOT at FU-24	68	-1.8	15.89	-50.0	-8.3	0.0	8.3	41.7	0.42

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 16.2.8.7.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 08MAY2020:21:03

Page 8 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Social Functioning (Continued)	3 to < 6 Years Old								
	SOF/VEL (200/50 or 150/37.5 mg) 12 Weeks (N=41)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	41	88.8	15.55	50.0	83.3	100.0	100.0	100.0	
At Week 12	32	88.5	16.77	25.0	75.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	32	0.5	20.52	-58.3	-4.2	0.0	12.5	50.0	0.86
At EOT	34	89.0	16.38	25.0	75.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	34	1.5	20.67	-58.3	0.0	0.0	16.7	50.0	0.61
At FU-12	35	89.0	18.72	33.3	83.3	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	35	1.2	18.21	-66.7	0.0	0.0	8.3	33.3	0.47
Change from EOT at FU-12	33	-0.3	22.10	-66.7	0.0	0.0	0.0	50.0	0.93
At FU-24	35	91.2	14.43	50.0	91.7	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	35	3.3	21.79	-50.0	-8.3	0.0	16.7	50.0	0.33
Change from EOT at FU-24	33	2.0	13.02	-25.0	0.0	0.0	0.0	33.3	0.37

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 16.2.8.7.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 08MAY2020:21:03

Page 9 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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								
	SOF/VEL (400/100 mg) 12 Weeks (N=102)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	98	68.5	27.52	8.3	50.0	70.8	100.0	100.0	
At Week 12	97	74.3	28.38	0.0	50.0	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	96	6.0	28.20	-91.7	-8.3	0.0	16.7	75.0	0.023
At EOT	97	74.3	28.38	0.0	50.0	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	96	6.0	28.20	-91.7	-8.3	0.0	16.7	75.0	0.023
At FU-12	93	72.1	27.02	8.3	50.0	75.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	91	5.2	31.18	-91.7	-8.3	0.0	16.7	91.7	0.056
Change from EOT at FU-12	90	-1.4	27.38	-83.3	-16.7	0.0	8.3	91.7	0.55
At FU-24	94	71.8	27.14	0.0	50.0	75.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	92	5.1	29.37	-100.0	-8.3	0.0	16.7	91.7	0.053
Change from EOT at FU-24	91	-1.9	28.41	-100.0	-16.7	0.0	8.3	75.0	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 16.2.8.7.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 08MAY2020:21:03

Page 10 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=73)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	72	70.3	24.86	0.0	58.3	66.7	91.7	100.0	
At Week 12	68	73.0	21.70	16.7	50.0	75.0	91.7	100.0	
Change from BL at Week 12	67	2.9	20.39	-50.0	-8.3	0.0	16.7	75.0	0.34
At EOT	70	72.4	22.46	16.7	50.0	75.0	91.7	100.0	
Change from BL at EOT	69	2.8	20.09	-50.0	-8.3	0.0	8.3	75.0	0.34
At FU-12	68	71.4	24.57	8.3	54.2	75.0	91.7	100.0	
Change from BL at FU-12	67	2.0	20.26	-58.3	-8.3	0.0	16.7	50.0	0.35
Change from EOT at FU-12	67	-1.9	17.58	-50.0	-8.3	0.0	8.3	33.3	0.71
At FU-24	69	69.2	25.42	0.0	50.0	75.0	91.7	100.0	
Change from BL at FU-24	68	-0.1	24.45	-66.7	-16.7	0.0	8.3	66.7	0.60
Change from EOT at FU-24	68	-3.6	21.76	-66.7	-16.7	0.0	8.3	66.7	0.089

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 16.2.8.7.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 08MAY2020:21:03

Page 11 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

School Functioning (Continued)	3 to < 6 Years Old								
	SOF/VEL (200/50 or 150/37.5 mg) 12 Weeks (N=41)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	37	82.4	17.32	33.3	75.0	83.3	100.0	100.0	
At Week 12	29	79.3	23.74	16.7	66.7	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	28	-2.1	24.28	-66.7	-8.3	0.0	12.5	33.3	0.98
At EOT	31	79.3	23.56	16.7	66.7	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	30	-3.1	24.12	-66.7	-8.3	0.0	8.3	33.3	0.69
At FU-12	33	82.6	25.29	8.3	75.0	91.7	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	32	-0.3	24.46	-66.7	-4.2	0.0	12.5	41.7	0.71
Change from EOT at FU-12	30	2.2	28.61	-75.0	-8.3	0.0	25.0	58.3	0.49
At FU-24	34	84.6	18.93	41.7	75.0	91.7	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	32	0.8	17.37	-41.7	-8.3	0.0	8.3	41.7	0.79
Change from EOT at FU-24	30	3.9	23.64	-41.7	-8.3	0.0	8.3	58.3	0.49

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 16.2.8.7.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 08MAY2020:21:03

Page 12 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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								
	SOF/VEL (400/100 mg) 12 Weeks (N=102)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	98	85.9	22.73	0.0	80.0	100.0	100.0	100.0	
At Week 12	97	86.0	21.37	10.0	75.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	96	0.3	25.69	-90.0	-5.0	0.0	2.5	100.0	0.72
At EOT	97	86.0	21.37	10.0	75.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	96	0.3	25.69	-90.0	-5.0	0.0	2.5	100.0	0.72
At FU-12	94	86.0	22.30	0.0	80.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	92	0.5	26.84	-100.0	0.0	0.0	5.0	95.0	0.60
Change from EOT at FU-12	91	-0.2	23.86	-100.0	0.0	0.0	5.0	85.0	0.91
At FU-24	94	83.5	26.05	0.0	80.0	97.5	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	92	-2.1	24.51	-100.0	-5.0	0.0	5.0	100.0	0.75
Change from EOT at FU-24	91	-1.9	28.74	-100.0	-5.0	0.0	5.0	85.0	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 16.2.8.7.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 08MAY2020:21:03

Page 13 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=73)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	72	90.7	18.45	0.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
At Week 12	68	93.3	12.86	35.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	67	2.6	18.45	-40.0	0.0	0.0	5.0	100.0	0.34
At EOT	70	92.4	14.76	30.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	69	2.1	18.50	-40.0	-5.0	0.0	5.0	100.0	0.50
At FU-12	68	93.0	14.73	25.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	67	1.3	11.12	-30.0	0.0	0.0	0.0	43.8	0.39
Change from EOT at FU-12	67	0.8	11.88	-37.5	-5.0	0.0	5.0	35.0	0.61
At FU-24	69	89.7	18.90	15.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	68	-2.1	19.02	-80.0	-5.0	0.0	0.0	45.0	0.49
Change from EOT at FU-24	68	-2.6	18.50	-85.0	-5.0	0.0	5.0	25.0	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.

Source: Listing 16.2.8.7.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 08MAY2020:21:03

Page 14 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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 < 6 Years Old								
	SOF/VEL (200/50 or 150/37.5 mg) 12 Weeks (N=41)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	41	93.5	15.13	25.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
At Week 12	32	94.4	10.61	50.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	32	1.3	17.60	-50.0	0.0	0.0	0.0	65.0	0.83
At EOT	34	94.3	10.45	50.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	34	0.7	17.28	-50.0	0.0	0.0	0.0	65.0	0.99
At FU-12	35	93.3	19.02	10.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	35	-0.4	15.02	-65.0	0.0	0.0	0.0	45.0	1.00
Change from EOT at FU-12	33	-1.2	20.23	-80.0	0.0	0.0	10.0	30.0	0.43
At FU-24	35	94.2	7.64	75.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	35	0.5	15.95	-25.0	-5.0	0.0	0.0	65.0	0.77
Change from EOT at FU-24	33	-0.2	10.87	-25.0	-5.0	0.0	5.0	25.0	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 16.2.8.7.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 08MAY2020:21:03

Page 15 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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								
	SOF/VEL (400/100 mg) 12 Weeks (N=102)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	98	77.1	19.00	25.0	65.0	80.0	95.0	100.0	
At Week 12	97	80.6	19.10	30.0	67.5	85.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	96	3.5	17.45	-70.0	-5.0	2.5	15.0	47.5	0.014
At EOT	97	80.6	19.10	30.0	67.5	85.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	96	3.5	17.45	-70.0	-5.0	2.5	15.0	47.5	0.014
At FU-12	93	79.6	17.96	37.5	65.0	82.5	97.5	100.0	
Change from BL at FU-12	91	4.0	16.67	-45.0	-2.5	5.0	15.0	44.2	0.005
Change from EOT at FU-12	90	-0.7	14.75	-45.0	-7.5	0.0	7.5	37.5	0.76
At FU-24	94	79.5	18.14	22.5	65.0	82.5	97.5	100.0	
Change from BL at FU-24	92	3.8	15.17	-40.0	-5.0	4.9	12.5	41.7	0.007
Change from EOT at FU-24	91	-0.6	15.50	-47.5	-7.5	0.0	7.5	47.5	0.99

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 16.2.8.7.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 08MAY2020:21:03

Page 16 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=73)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	73	74.1	17.39	32.1	62.5	77.5	87.5	100.0	
At Week 12	68	77.6	18.24	20.0	62.5	82.5	93.8	100.0	
Change from BL at Week 12	68	3.6	12.71	-25.0	-5.0	1.3	12.5	42.5	0.044
At EOT	70	77.1	18.39	20.0	62.5	81.3	92.5	100.0	
Change from BL at EOT	70	3.2	12.78	-25.0	-5.0	0.0	12.5	42.5	0.068
At FU-12	68	75.7	18.64	30.0	62.5	77.5	91.3	100.0	
Change from BL at FU-12	68	1.4	13.26	-43.9	-7.5	2.5	10.0	27.5	0.29
Change from EOT at FU-12	67	-1.9	12.40	-37.5	-7.5	0.0	5.0	20.0	0.62
At FU-24	69	74.6	17.93	30.0	60.0	75.0	90.0	100.0	
Change from BL at FU-24	69	0.6	15.28	-40.0	-10.0	0.0	7.5	37.5	0.80
Change from EOT at FU-24	68	-2.5	14.10	-32.5	-10.0	-1.3	5.0	35.0	0.20

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 16.2.8.7.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 08MAY2020:21:03

Page 17 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Psychosocial Health Summary (Continued)	3 to < 6 Years Old								
	SOF/VEL (200/50 or 150/37.5 mg) 12 Weeks (N=41)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	41	82.9	12.91	47.5	75.0	85.0	92.5	100.0	
At Week 12	32	83.7	14.28	45.0	73.8	85.4	95.0	100.0	
Change from BL at Week 12	32	1.4	15.52	-37.5	-5.0	0.0	12.5	37.5	0.46
At EOT	34	83.3	14.70	45.0	72.5	85.4	95.0	100.0	
Change from BL at EOT	34	0.9	15.23	-37.5	-5.0	0.0	12.5	37.5	0.57
At FU-12	35	84.7	15.03	35.0	77.5	87.5	97.5	100.0	
Change from BL at FU-12	35	2.0	13.63	-32.5	-2.5	2.5	12.5	25.0	0.19
Change from EOT at FU-12	33	0.9	19.74	-50.0	-7.5	0.0	7.5	50.0	0.81
At FU-24	35	85.3	12.71	55.0	77.5	87.5	97.5	100.0	
Change from BL at FU-24	35	2.6	16.43	-35.0	-10.0	5.0	12.5	37.5	0.38
Change from EOT at FU-24	33	2.0	16.14	-22.5	-8.2	0.0	10.0	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 16.2.8.7.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 08MAY2020:21:03

Page 18 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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								
	SOF/VEL (400/100 mg) 12 Weeks (N=102)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	98	80.0	17.71	33.9	70.0	84.2	95.0	100.0	
At Week 12	97	82.4	18.13	28.3	68.3	88.3	98.3	100.0	
Change from BL at Week 12	96	2.4	17.43	-51.7	-6.7	1.7	11.7	58.3	0.11
At EOT	97	82.4	18.13	28.3	68.3	88.3	98.3	100.0	
Change from BL at EOT	96	2.4	17.43	-51.7	-6.7	1.7	11.7	58.3	0.11
At FU-12	94	81.7	17.39	31.7	70.0	85.0	96.7	100.0	
Change from BL at FU-12	92	2.8	17.99	-63.3	-1.7	3.3	10.0	51.1	0.013
Change from EOT at FU-12	91	-0.6	15.45	-63.3	-6.7	0.0	8.3	41.7	0.91
At FU-24	94	80.8	18.65	28.3	71.7	84.2	98.3	100.0	
Change from BL at FU-24	92	1.8	15.63	-60.0	-4.2	2.1	10.0	38.3	0.071
Change from EOT at FU-24	91	-1.1	17.58	-63.3	-6.7	0.0	5.0	41.7	0.73

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 16.2.8.7.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 08MAY2020:21:03

Page 19 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=73)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	73	79.7	15.58	36.7	71.7	83.3	90.0	100.0	
At Week 12	68	82.8	14.26	38.3	73.3	86.7	93.3	100.0	
Change from BL at Week 12	68	3.2	12.38	-23.3	-4.2	1.7	10.0	50.0	0.063
At EOT	70	82.2	14.95	38.3	73.3	85.8	93.3	100.0	
Change from BL at EOT	70	2.8	12.43	-23.3	-5.0	1.7	10.0	50.0	0.12
At FU-12	68	81.5	15.34	28.3	71.7	83.3	93.3	100.0	
Change from BL at FU-12	68	1.3	10.66	-29.6	-4.2	1.7	8.3	24.1	0.22
Change from EOT at FU-12	67	-1.0	10.20	-31.7	-8.3	0.0	5.0	20.0	0.69
At FU-24	69	79.7	15.30	46.7	71.7	81.7	90.0	100.0	
Change from BL at FU-24	69	-0.2	14.01	-46.7	-8.3	0.0	8.3	40.0	0.85
Change from EOT at FU-24	68	-2.5	12.09	-33.3	-8.3	-1.7	3.3	31.7	0.096

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 16.2.8.7.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 08MAY2020:21:03

Page 20 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 SVR24

Table 15.12.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Total Score (Continued)	3 to < 6 Years Old								
	SOF/VEL (200/50 or 150/37.5 mg) 12 Weeks (N=41)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	41	86.5	12.43	40.0	81.7	88.3	95.0	100.0	
At Week 12	32	87.3	11.31	63.3	78.3	90.0	96.7	100.0	
Change from BL at Week 12	32	1.3	13.97	-28.3	-4.6	0.0	10.0	46.7	0.70
At EOT	34	87.0	11.65	63.3	78.3	90.0	96.7	100.0	
Change from BL at EOT	34	0.8	13.78	-28.3	-5.0	0.0	8.3	46.7	0.87
At FU-12	35	87.7	14.11	43.3	85.0	90.0	98.3	100.0	
Change from BL at FU-12	35	1.3	10.91	-43.3	-1.7	0.0	8.3	16.7	0.15
Change from EOT at FU-12	33	0.3	17.60	-55.0	-5.0	0.0	10.0	36.7	0.62
At FU-24	35	88.3	9.79	66.7	83.9	86.7	98.3	100.0	
Change from BL at FU-24	35	1.9	14.26	-26.7	-10.0	0.0	10.4	46.7	0.49
Change from EOT at FU-24	33	1.2	12.25	-18.3	-6.7	1.7	6.7	36.7	0.71

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 16.2.8.7.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.out 08MAY2020:21:03

Page 21 of 21

Ergebnisse für die Zulassungspopulation der Kinder

Gilead Sciences, Inc.

Study GS-US-342-1143 (6 to < 12 years age) SVR24

Table 10686.5: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set
6 to <12 years old with weight 17 to <30 kg

Physical Functioning	6 to < 12 Years Old with Weight 17 to <30 kg								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=45)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	44	94.0	16.34	0.0	95.0	100.0	100.0	100.0	
At Week 12	42	95.0	8.34	70.0	95.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	41	1.5	19.28	-30.0	-5.0	0.0	5.0	100.0	0.98
At EOT	43	95.0	8.24	70.0	95.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	42	1.3	19.07	-30.0	-5.0	0.0	5.0	100.0	0.91
At FU-12	41	96.2	6.10	80.0	95.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	40	0.1	5.83	-15.0	0.0	0.0	0.0	20.0	0.92
Change from EOT at FU-12	40	1.5	9.95	-20.0	-5.0	0.0	5.0	30.0	0.50
At FU-24	42	91.1	18.46	15.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	41	-5.1	17.66	-80.0	-5.0	0.0	0.0	20.0	0.11
Change from EOT at FU-24	41	-3.9	20.11	-85.0	-5.0	0.0	5.0	25.0	0.63

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.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../adhoc/req10686/prog/r-req10686-t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: r-req10686-t-5-qs-sf15p.pdf 23JUL2020:11:28

Page 1 of 7

Gilead Sciences, Inc.

Study GS-US-342-1143 (6 to < 12 years age) SVR24

Table 10686.5: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set
6 to <12 years old with weight 17 to <30 kg

Emotional Functioning	6 to < 12 Years Old with Weight 17 to <30 kg								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=45)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	45	72.9	17.12	31.3	56.3	68.8	87.5	100.0	
At Week 12	42	75.6	18.82	37.5	62.5	75.0	93.8	100.0	
Change from BL at Week 12	42	3.0	16.17	-37.5	-6.3	3.1	12.5	31.3	0.22
At EOT	43	75.1	18.82	37.5	62.5	75.0	93.8	100.0	
Change from BL at EOT	43	1.9	17.49	-43.8	-6.3	0.0	12.5	31.3	0.37
At FU-12	41	75.6	16.17	50.0	62.5	75.0	93.8	100.0	
Change from BL at FU-12	41	1.4	16.21	-31.3	-6.3	0.0	12.5	43.8	0.63
Change from EOT at FU-12	40	0.0	19.20	-43.8	-6.3	0.0	12.5	37.5	0.78
At FU-24	42	71.7	15.32	50.0	62.5	68.8	81.3	100.0	
Change from BL at FU-24	42	-2.1	16.26	-37.5	-12.5	0.0	6.3	31.3	0.42
Change from EOT at FU-24	41	-3.4	18.44	-37.5	-12.5	0.0	6.3	31.3	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.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../adhoc/req10686/prog/r-req10686-t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: r-req10686-t-5-qs-sf15p.pdf 23JUL2020:11:28

Page 2 of 7

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

Gilead Sciences, Inc.

Study GS-US-342-1143 (6 to < 12 years age) SVR24

Table 10686.5: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set
6 to <12 years old with weight 17 to <30 kg

Social Functioning	6 to < 12 Years Old with Weight 17 to <30 kg								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=45)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	45	79.6	20.38	16.7	66.7	83.3	100.0	100.0	
At Week 12	42	80.4	22.75	0.0	66.7	87.5	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	42	0.6	15.66	-25.0	-8.3	0.0	8.3	41.7	0.93
At EOT	43	80.8	22.68	0.0	66.7	91.7	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	43	0.6	15.47	-25.0	-8.3	0.0	8.3	41.7	0.93
At FU-12	41	79.3	23.06	0.0	75.0	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	41	-1.4	18.34	-41.7	-16.7	0.0	8.3	41.7	0.59
Change from EOT at FU-12	40	-1.5	16.65	-41.7	-8.3	0.0	0.0	41.7	0.55
At FU-24	42	77.0	19.72	16.7	66.7	75.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	42	-2.6	17.22	-50.0	-8.3	0.0	8.3	25.0	0.45
Change from EOT at FU-24	41	-2.8	18.60	-50.0	-16.7	0.0	8.3	41.7	0.35

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.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../adhoc/req10686/prog/r-req10686-t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: r-req10686-t-5-qs-sf15p.pdf 23JUL2020:11:28

Page 3 of 7

Gilead Sciences, Inc.

Study GS-US-342-1143 (6 to < 12 years age) SVR24

Table 10686.5: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set
6 to <12 years old with weight 17 to <30 kg

School Functioning	6 to < 12 Years Old with Weight 17 to <30 kg								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=45)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	44	71.0	22.55	8.3	58.3	66.7	91.7	100.0	
At Week 12	42	71.0	21.32	16.7	50.0	66.7	91.7	100.0	
Change from BL at Week 12	41	1.2	16.30	-41.7	-8.3	0.0	8.3	33.3	0.77
At EOT	43	71.3	21.15	16.7	50.0	66.7	91.7	100.0	
Change from BL at EOT	42	1.2	16.11	-41.7	-8.3	0.0	8.3	33.3	0.77
At FU-12	41	72.2	23.69	8.3	58.3	75.0	91.7	100.0	
Change from BL at FU-12	40	2.3	17.50	-25.0	-8.3	0.0	12.5	41.7	0.55
Change from EOT at FU-12	40	-0.6	16.81	-50.0	-8.3	0.0	8.3	33.3	0.83
At FU-24	42	63.1	24.98	0.0	41.7	66.7	83.3	100.0	
Change from BL at FU-24	41	-6.7	18.84	-66.7	-16.7	-8.3	0.0	33.3	0.011
Change from EOT at FU-24	41	-8.9	17.22	-50.0	-25.0	-8.3	0.0	25.0	0.002

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.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../adhoc/req10686/prog/r-req10686-t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: r-req10686-t-5-qs-sf15p.pdf 23JUL2020:11:28

Page 4 of 7

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

Gilead Sciences, Inc.

Study GS-US-342-1143 (6 to < 12 years age) SVR24

Table 10686.5: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set
6 to <12 years old with weight 17 to <30 kg

Physical Health Summary	6 to < 12 Years Old with Weight 17 to <30 kg								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=45)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	44	94.0	16.34	0.0	95.0	100.0	100.0	100.0	
At Week 12	42	95.0	8.34	70.0	95.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	41	1.5	19.28	-30.0	-5.0	0.0	5.0	100.0	0.98
At EOT	43	95.0	8.24	70.0	95.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	42	1.3	19.07	-30.0	-5.0	0.0	5.0	100.0	0.91
At FU-12	41	96.2	6.10	80.0	95.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	40	0.1	5.83	-15.0	0.0	0.0	0.0	20.0	0.92
Change from EOT at FU-12	40	1.5	9.95	-20.0	-5.0	0.0	5.0	30.0	0.50
At FU-24	42	91.1	18.46	15.0	90.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	41	-5.1	17.66	-80.0	-5.0	0.0	0.0	20.0	0.11
Change from EOT at FU-24	41	-3.9	20.11	-85.0	-5.0	0.0	5.0	25.0	0.63

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.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../adhoc/req10686/prog/r-req10686-t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: r-req10686-t-5-qs-sf15p.pdf 23JUL2020:11:28

Page 5 of 7

Gilead Sciences, Inc.

Study GS-US-342-1143 (6 to < 12 years age) SVR24

Table 10686.5: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set
6 to <12 years old with weight 17 to <30 kg

Psychosocial Health Summary	6 to < 12 Years Old with Weight 17 to <30 kg								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=45)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	45	74.5	15.87	32.5	62.5	75.0	87.5	100.0	
At Week 12	42	75.7	18.02	20.0	62.5	80.0	90.0	100.0	
Change from BL at Week 12	42	1.4	11.46	-25.0	-5.0	0.0	10.0	25.0	0.61
At EOT	43	75.7	17.81	20.0	62.5	80.0	90.0	100.0	
Change from BL at EOT	43	1.0	11.69	-25.0	-5.0	0.0	10.0	25.0	0.76
At FU-12	41	75.7	17.57	32.5	62.5	77.5	90.0	100.0	
Change from BL at FU-12	41	0.3	13.85	-43.9	-7.5	0.0	7.5	27.5	0.73
Change from EOT at FU-12	40	-0.6	13.84	-37.5	-3.8	2.5	7.5	20.0	0.58
At FU-24	42	70.6	16.21	30.0	60.0	70.0	82.5	100.0	
Change from BL at FU-24	42	-4.2	13.20	-40.0	-12.5	-5.0	2.5	20.0	0.069
Change from EOT at FU-24	41	-5.0	14.46	-30.0	-15.0	-2.5	3.2	27.5	0.039

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.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../adhoc/req10686/prog/r-req10686-t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: r-req10686-t-5-qs-sf15p.pdf 23JUL2020:11:28

Page 6 of 7

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

Gilead Sciences, Inc.

Study GS-US-342-1143 (6 to < 12 years age) SVR24

Table 10686.5: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set
6 to <12 years old with weight 17 to <30 kg

Total Score	6 to < 12 Years Old with Weight 17 to <30 kg								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=45)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	45	81.1	13.11	40.0	71.7	83.3	88.3	100.0	
At Week 12	42	82.1	12.87	46.7	71.7	81.7	93.3	100.0	
Change from BL at Week 12	42	1.4	11.80	-23.3	-5.0	0.0	6.7	50.0	0.67
At EOT	43	82.1	12.72	46.7	71.7	81.7	93.3	100.0	
Change from BL at EOT	43	1.0	11.87	-23.3	-6.7	0.0	6.7	50.0	0.85
At FU-12	41	82.5	12.56	55.0	71.7	85.0	93.3	100.0	
Change from BL at FU-12	41	0.2	9.95	-29.6	-3.3	0.0	6.7	18.3	0.65
Change from EOT at FU-12	40	0.1	10.22	-25.0	-4.2	0.8	6.7	20.0	0.65
At FU-24	42	77.5	13.73	46.7	70.0	77.5	86.7	100.0	
Change from BL at FU-24	42	-4.4	11.77	-46.7	-8.3	-4.2	1.7	18.3	0.019
Change from EOT at FU-24	41	-4.6	12.11	-33.3	-11.7	-3.3	3.3	26.7	0.019

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.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../adhoc/req10686/prog/r-req10686-t-gs-sf15.sas v9.4 Output file: r-req10686-t-5-gs-sf15p.pdf 23JUL2020:11:28

Page 7 of 7

Anhang 4-G2: Weitere Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet)

Ergebnisse für die Gesamtpopulationen der Kinder und Jugendlichen

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Physical Functioning	12 to < 18 Years Old								
	SOF/VEL (400/100 mg) 12 Weeks (N=102)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	100	87.6	16.39	5.0	80.0	95.0	100.0	100.0	
At Week 12	101	86.5	18.45	5.0	80.0	95.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	99	-1.1	14.96	-70.0	-5.0	0.0	5.0	35.0	0.90
At EOT	101	86.5	18.45	5.0	80.0	95.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	99	-1.1	14.96	-70.0	-5.0	0.0	5.0	35.0	0.90
At FU-12	98	88.7	16.89	5.0	80.0	95.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	96	1.2	12.93	-40.0	-5.0	0.0	10.0	35.0	0.27
Change from EOT at FU-12	97	2.0	12.17	-35.0	0.0	0.0	5.0	40.0	0.051
At FU-24	98	86.3	19.16	0.0	80.0	95.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	96	-0.9	15.18	-70.0	-7.5	0.0	5.0	35.0	0.87
Change from EOT at FU-24	97	-0.4	13.89	-60.0	-5.0	0.0	5.0	35.0	0.92

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 08MAY2020:21:03

Page 1 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=73)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	73	87.8	13.73	45.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
At Week 12	68	87.5	15.02	20.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	68	-0.6	15.33	-50.0	-10.0	0.0	5.0	55.0	0.52
At EOT	70	87.1	15.17	20.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	70	-0.4	15.16	-50.0	-10.0	0.0	5.0	55.0	0.59
At FU-12	68	89.3	11.68	60.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	68	1.8	13.89	-30.0	-5.0	0.0	10.0	55.0	0.36
Change from EOT at FU-12	67	2.5	16.41	-40.0	-5.0	0.0	10.0	60.0	0.27
At FU-24	69	87.5	14.13	25.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	69	0.2	15.96	-45.0	-10.0	0.0	10.0	55.0	0.99
Change from EOT at FU-24	68	0.6	15.25	-45.0	-5.0	0.0	5.0	70.0	0.75

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 08MAY2020:21:03

Page 2 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Physical Functioning (Continued)	3 to < 6 Years Old								
	SOF/VEL (200/50 or 150/37.5 mg) 12 Weeks (N=41)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	18	89.4	10.56	70.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
At Week 12	21	87.6	14.11	50.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	17	-4.1	16.98	-50.0	-10.0	0.0	0.0	20.0	0.44
At EOT	21	87.6	14.11	50.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	17	-4.1	16.98	-50.0	-10.0	0.0	0.0	20.0	0.44
At FU-12	23	87.4	17.11	40.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	17	-1.2	18.33	-50.0	-10.0	0.0	10.0	30.0	1.00
Change from EOT at FU-12	21	1.4	16.52	-30.0	-10.0	0.0	10.0	40.0	0.75
At FU-24	25	85.6	18.28	20.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	17	-5.9	20.33	-70.0	-10.0	0.0	0.0	20.0	0.39
Change from EOT at FU-24	21	-2.9	17.07	-50.0	-10.0	0.0	0.0	40.0	0.41

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 08MAY2020:21:03

Page 3 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Emotional Functioning	12 to < 18 Years Old								
	SOF/VEL (400/100 mg) 12 Weeks (N=102)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	100	76.4	20.56	12.5	62.5	81.3	93.8	100.0	
At Week 12	101	78.7	20.73	18.8	62.5	87.5	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	99	2.5	17.12	-56.3	-6.3	0.0	12.5	43.8	0.13
At EOT	101	78.7	20.73	18.8	62.5	87.5	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	99	2.5	17.12	-56.3	-6.3	0.0	12.5	43.8	0.13
At FU-12	98	80.2	19.33	25.0	68.8	81.3	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	96	4.6	15.05	-37.5	0.0	6.3	12.5	50.0	0.003
Change from EOT at FU-12	97	1.2	13.63	-56.3	0.0	0.0	6.3	37.5	0.26
At FU-24	98	79.7	20.37	25.0	62.5	81.3	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	96	4.2	13.74	-37.5	0.0	0.0	12.5	37.5	0.003
Change from EOT at FU-24	97	0.8	13.98	-50.0	-6.3	0.0	6.3	31.3	0.41

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 08MAY2020:21:03

Page 4 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=73)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	73	71.7	21.09	31.3	50.0	75.0	93.8	100.0	
At Week 12	68	77.1	21.80	25.0	62.5	84.4	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	68	5.8	22.74	-50.0	-6.3	3.1	25.0	56.3	0.030
At EOT	70	76.6	22.01	25.0	62.5	81.3	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	70	5.1	23.97	-62.5	-6.3	3.1	25.0	56.3	0.048
At FU-12	68	78.3	19.39	31.3	62.5	81.3	93.8	100.0	
Change from BL at FU-12	68	7.1	25.98	-62.5	-6.3	0.0	25.0	50.0	0.014
Change from EOT at FU-12	67	1.9	20.53	-62.5	-12.5	0.0	12.5	62.5	0.47
At FU-24	69	80.6	21.55	12.5	75.0	87.5	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	69	9.5	21.85	-50.0	-6.3	12.5	25.0	56.3	<0.001
Change from EOT at FU-24	68	4.8	18.14	-43.8	-6.3	0.0	12.5	37.5	0.039

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 08MAY2020:21:03

Page 5 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Emotional Functioning (Continued)	3 to < 6 Years Old								
	SOF/VEL (200/50 or 150/37.5 mg) 12 Weeks (N=41)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	18	75.7	18.92	50.0	62.5	75.0	100.0	100.0	
At Week 12	21	84.5	16.25	50.0	75.0	87.5	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	17	8.1	15.90	-25.0	0.0	0.0	25.0	37.5	0.078
At EOT	21	84.5	16.25	50.0	75.0	87.5	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	17	8.1	15.90	-25.0	0.0	0.0	25.0	37.5	0.078
At FU-12	23	75.0	22.61	25.0	62.5	75.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	17	-0.7	17.94	-25.0	-12.5	0.0	12.5	37.5	0.81
Change from EOT at FU-12	21	-10.1	21.15	-37.5	-25.0	0.0	0.0	37.5	0.042
At FU-24	25	82.5	17.68	37.5	75.0	75.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	17	9.6	20.98	-25.0	0.0	0.0	25.0	50.0	0.088
Change from EOT at FU-24	21	-1.2	15.76	-37.5	0.0	0.0	12.5	25.0	0.70

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 08MAY2020:21:03

Page 6 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Social Functioning	12 to < 18 Years Old								
	SOF/VEL (400/100 mg) 12 Weeks (N=102)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	100	85.8	18.71	8.3	75.0	91.7	100.0	100.0	
At Week 12	101	85.5	17.66	25.0	75.0	91.7	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	99	-0.3	15.56	-41.7	-8.3	0.0	8.3	58.3	0.94
At EOT	101	85.5	17.66	25.0	75.0	91.7	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	99	-0.3	15.56	-41.7	-8.3	0.0	8.3	58.3	0.94
At FU-12	98	86.7	18.65	25.0	75.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	96	1.4	17.51	-75.0	0.0	0.0	8.3	58.3	0.22
Change from EOT at FU-12	97	0.9	16.57	-75.0	0.0	0.0	8.3	50.0	0.40
At FU-24	98	87.2	16.76	41.7	75.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	96	1.8	14.77	-41.7	0.0	0.0	8.3	41.7	0.30
Change from EOT at FU-24	97	1.5	13.03	-41.7	0.0	0.0	8.3	41.7	0.33

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 08MAY2020:21:03

Page 7 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=73)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	73	77.6	21.42	16.7	66.7	83.3	100.0	100.0	
At Week 12	68	80.9	20.01	16.7	66.7	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	68	2.7	21.28	-41.7	-8.3	0.0	16.7	66.7	0.33
At EOT	70	81.2	19.85	16.7	66.7	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	70	3.0	21.05	-41.7	-8.3	0.0	16.7	66.7	0.27
At FU-12	68	79.5	23.68	16.7	66.7	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	68	2.0	25.72	-66.7	-8.3	0.0	16.7	83.3	0.56
Change from EOT at FU-12	67	-1.1	20.56	-83.3	-8.3	0.0	8.3	41.7	0.89
At FU-24	69	81.3	21.47	16.7	66.7	87.5	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	69	3.7	21.12	-50.0	-8.3	0.0	16.7	83.3	0.14
Change from EOT at FU-24	68	0.9	21.80	-66.7	-16.7	0.0	16.7	50.0	0.67

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 08MAY2020:21:03

Page 8 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Social Functioning (Continued)	3 to < 6 Years Old								
	SOF/VEL (200/50 or 150/37.5 mg) 12 Weeks (N=41)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	18	86.1	15.39	50.0	83.3	83.3	100.0	100.0	
At Week 12	20	84.2	24.47	16.7	75.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	16	-3.1	22.95	-66.7	-8.3	0.0	8.3	33.3	0.80
At EOT	20	84.2	24.47	16.7	75.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	16	-3.1	22.95	-66.7	-8.3	0.0	8.3	33.3	0.80
At FU-12	23	84.1	24.86	16.7	66.7	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	17	-2.9	21.44	-66.7	0.0	0.0	16.7	16.7	0.94
Change from EOT at FU-12	20	-1.7	23.51	-83.3	0.0	0.0	8.3	33.3	1.00
At FU-24	25	82.7	23.31	16.7	83.3	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	17	-2.0	21.15	-50.0	-16.7	0.0	16.7	33.3	0.72
Change from EOT at FU-24	20	0.0	25.36	-83.3	0.0	0.0	8.3	50.0	0.84

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 08MAY2020:21:03

Page 9 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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								
	SOF/VEL (400/100 mg) 12 Weeks (N=102)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	100	65.7	23.55	8.3	50.0	66.7	83.3	100.0	
At Week 12	101	70.0	25.93	0.0	58.3	75.0	91.7	100.0	
Change from BL at Week 12	99	4.4	19.06	-41.7	-8.3	0.0	16.7	50.0	0.059
At EOT	101	70.0	25.93	0.0	58.3	75.0	91.7	100.0	
Change from BL at EOT	99	4.4	19.06	-41.7	-8.3	0.0	16.7	50.0	0.059
At FU-12	98	71.2	25.61	0.0	50.0	75.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	96	6.2	20.35	-41.7	-8.3	8.3	16.7	83.3	0.003
Change from EOT at FU-12	97	1.0	21.46	-58.3	-8.3	0.0	8.3	100.0	0.83
At FU-24	98	69.8	26.20	0.0	50.0	75.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	96	4.8	20.19	-50.0	-4.2	0.0	16.7	83.3	0.009
Change from EOT at FU-24	97	-0.3	22.47	-50.0	-8.3	0.0	8.3	100.0	0.60

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 08MAY2020:21:03

Page 10 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=73)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	72	69.8	21.23	16.7	50.0	66.7	83.3	100.0	
At Week 12	68	70.3	24.37	16.7	50.0	66.7	95.8	100.0	
Change from BL at Week 12	67	1.0	26.53	-66.7	-16.7	0.0	25.0	66.7	0.60
At EOT	70	69.8	24.42	16.7	50.0	66.7	91.7	100.0	
Change from BL at EOT	69	0.6	26.25	-66.7	-16.7	0.0	16.7	66.7	0.69
At FU-12	68	72.7	23.74	16.7	50.0	83.3	91.7	100.0	
Change from BL at FU-12	67	4.0	25.72	-66.7	-8.3	0.0	25.0	50.0	0.15
Change from EOT at FU-12	67	2.9	21.30	-41.7	-16.7	0.0	16.7	58.3	0.29
At FU-24	69	73.9	24.00	0.0	66.7	83.3	91.7	100.0	
Change from BL at FU-24	68	5.1	23.79	-50.0	-8.3	0.0	16.7	66.7	0.061
Change from EOT at FU-24	68	4.4	25.43	-50.0	-8.3	0.0	16.7	58.3	0.14

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 08MAY2020:21:03

Page 11 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

School Functioning (Continued)	3 to < 6 Years Old								
	SOF/VEL (200/50 or 150/37.5 mg) 12 Weeks (N=41)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	18	75.0	23.04	33.3	66.7	75.0	100.0	100.0	
At Week 12	20	72.9	27.69	0.0	50.0	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	16	2.6	18.19	-25.0	-16.7	0.0	16.7	33.3	0.69
At EOT	20	72.9	27.69	0.0	50.0	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	16	2.6	18.19	-25.0	-16.7	0.0	16.7	33.3	0.69
At FU-12	23	72.8	27.78	0.0	66.7	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	17	0.5	22.91	-50.0	0.0	0.0	16.7	33.3	0.99
Change from EOT at FU-12	20	-1.7	21.39	-50.0	-16.7	0.0	8.3	50.0	0.99
At FU-24	25	74.7	19.91	50.0	50.0	66.7	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	17	-1.0	19.96	-33.3	-16.7	0.0	0.0	50.0	0.88
Change from EOT at FU-24	20	-0.4	26.00	-33.3	-25.0	0.0	16.7	66.7	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 16.2.8.8.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 08MAY2020:21:03

Page 12 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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								
	SOF/VEL (400/100 mg) 12 Weeks (N=102)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	100	87.6	16.39	5.0	80.0	95.0	100.0	100.0	
At Week 12	101	86.5	18.45	5.0	80.0	95.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	99	-1.1	14.96	-70.0	-5.0	0.0	5.0	35.0	0.90
At EOT	101	86.5	18.45	5.0	80.0	95.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	99	-1.1	14.96	-70.0	-5.0	0.0	5.0	35.0	0.90
At FU-12	98	88.7	16.89	5.0	80.0	95.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	96	1.2	12.93	-40.0	-5.0	0.0	10.0	35.0	0.27
Change from EOT at FU-12	97	2.0	12.17	-35.0	0.0	0.0	5.0	40.0	0.051
At FU-24	98	86.3	19.16	0.0	80.0	95.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	96	-0.9	15.18	-70.0	-7.5	0.0	5.0	35.0	0.87
Change from EOT at FU-24	97	-0.4	13.89	-60.0	-5.0	0.0	5.0	35.0	0.92

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 08MAY2020:21:03

Page 13 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=73)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	73	87.8	13.73	45.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
At Week 12	68	87.5	15.02	20.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	68	-0.6	15.33	-50.0	-10.0	0.0	5.0	55.0	0.52
At EOT	70	87.1	15.17	20.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	70	-0.4	15.16	-50.0	-10.0	0.0	5.0	55.0	0.59
At FU-12	68	89.3	11.68	60.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	68	1.8	13.89	-30.0	-5.0	0.0	10.0	55.0	0.36
Change from EOT at FU-12	67	2.5	16.41	-40.0	-5.0	0.0	10.0	60.0	0.27
At FU-24	69	87.5	14.13	25.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	69	0.2	15.96	-45.0	-10.0	0.0	10.0	55.0	0.99
Change from EOT at FU-24	68	0.6	15.25	-45.0	-5.0	0.0	5.0	70.0	0.75

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 08MAY2020:21:03

Page 14 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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 < 6 Years Old								
	SOF/VEL (200/50 or 150/37.5 mg) 12 Weeks (N=41)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	18	89.4	10.56	70.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
At Week 12	21	87.6	14.11	50.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	17	-4.1	16.98	-50.0	-10.0	0.0	0.0	20.0	0.44
At EOT	21	87.6	14.11	50.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	17	-4.1	16.98	-50.0	-10.0	0.0	0.0	20.0	0.44
At FU-12	23	87.4	17.11	40.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	17	-1.2	18.33	-50.0	-10.0	0.0	10.0	30.0	1.00
Change from EOT at FU-12	21	1.4	16.52	-30.0	-10.0	0.0	10.0	40.0	0.75
At FU-24	25	85.6	18.28	20.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	17	-5.9	20.33	-70.0	-10.0	0.0	0.0	20.0	0.39
Change from EOT at FU-24	21	-2.9	17.07	-50.0	-10.0	0.0	0.0	40.0	0.41

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 08MAY2020:21:03

Page 15 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Psychosocial Health Summary	12 to < 18 Years Old								
	SOF/VEL (400/100 mg) 12 Weeks (N=102)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	100	76.0	17.60	30.0	67.5	80.0	90.0	100.0	
At Week 12	101	78.1	18.48	15.0	67.5	80.0	95.0	100.0	
Change from BL at Week 12	99	2.2	12.30	-42.5	-5.0	2.5	10.0	32.5	0.031
At EOT	101	78.1	18.48	15.0	67.5	80.0	95.0	100.0	
Change from BL at EOT	99	2.2	12.30	-42.5	-5.0	2.5	10.0	32.5	0.031
At FU-12	98	79.4	17.75	25.0	70.0	78.8	95.0	100.0	
Change from BL at FU-12	96	4.1	11.83	-40.0	0.0	2.5	10.0	35.0	<0.001
Change from EOT at FU-12	97	1.1	11.86	-37.5	-2.5	0.0	7.5	40.0	0.26
At FU-24	98	79.1	17.73	30.0	67.5	82.3	97.5	100.0	
Change from BL at FU-24	96	3.7	11.18	-27.5	-2.5	2.5	10.0	35.0	<0.001
Change from EOT at FU-24	97	0.7	11.84	-30.0	-7.5	0.0	5.0	40.0	0.91

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 08MAY2020:21:03

Page 16 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=73)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	73	73.0	15.72	40.0	60.0	70.0	85.0	100.0	
At Week 12	68	76.2	16.84	40.0	65.0	78.8	90.0	100.0	
Change from BL at Week 12	68	3.3	17.33	-47.5	-6.3	5.0	13.8	40.0	0.087
At EOT	70	75.9	16.79	40.0	65.0	77.5	90.0	100.0	
Change from BL at EOT	70	3.0	17.43	-47.5	-7.5	5.0	12.5	40.0	0.11
At FU-12	68	77.0	17.22	42.5	63.2	81.3	91.3	100.0	
Change from BL at FU-12	68	4.3	19.34	-57.5	-5.0	0.0	17.5	50.0	0.042
Change from EOT at FU-12	67	1.3	13.97	-47.5	-5.0	0.0	10.0	35.0	0.34
At FU-24	69	78.8	18.15	10.0	67.5	80.6	95.0	100.0	
Change from BL at FU-24	69	6.2	16.03	-40.0	0.0	5.0	15.0	60.0	0.001
Change from EOT at FU-24	68	3.5	14.87	-40.0	-4.0	2.5	12.5	40.0	0.023

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 08MAY2020:21:03

Page 17 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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 < 6 Years Old								
	SOF/VEL (200/50 or 150/37.5 mg) 12 Weeks (N=41)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	18	78.6	14.73	50.0	65.0	77.5	95.0	100.0	
At Week 12	21	81.0	14.07	55.0	70.0	85.0	90.0	100.0	
Change from BL at Week 12	17	2.7	12.03	-25.0	-5.0	5.0	10.0	30.0	0.30
At EOT	21	81.0	14.07	55.0	70.0	85.0	90.0	100.0	
Change from BL at EOT	17	2.7	12.03	-25.0	-5.0	5.0	10.0	30.0	0.30
At FU-12	23	77.1	17.47	35.0	70.0	80.0	90.0	100.0	
Change from BL at FU-12	17	-1.0	12.73	-30.0	-10.0	0.0	5.0	20.0	0.73
Change from EOT at FU-12	21	-4.5	14.96	-40.0	-12.8	0.0	5.0	15.0	0.26
At FU-24	25	80.2	14.75	50.0	70.0	85.0	90.0	100.0	
Change from BL at FU-24	17	2.9	12.13	-15.0	-10.0	0.0	10.0	30.0	0.46
Change from EOT at FU-24	21	-0.8	12.49	-20.0	-5.0	0.0	5.0	25.0	0.84

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 08MAY2020:21:03

Page 18 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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								
	SOF/VEL (400/100 mg) 12 Weeks (N=102)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	100	79.9	15.22	26.7	69.2	84.2	91.7	100.0	
At Week 12	101	80.9	16.38	28.3	71.7	83.3	95.0	100.0	
Change from BL at Week 12	99	1.1	11.16	-51.7	-5.0	1.7	6.7	33.3	0.17
At EOT	101	80.9	16.38	28.3	71.7	83.3	95.0	100.0	
Change from BL at EOT	99	1.1	11.16	-51.7	-5.0	1.7	6.7	33.3	0.17
At FU-12	98	82.5	15.41	35.0	71.7	84.2	96.7	100.0	
Change from BL at FU-12	96	3.1	9.70	-35.0	-1.7	4.2	8.3	26.7	<0.001
Change from EOT at FU-12	97	1.4	9.39	-25.0	-3.3	0.0	6.7	21.7	0.11
At FU-24	98	81.4	16.34	26.7	71.7	85.0	96.7	100.0	
Change from BL at FU-24	96	2.2	10.25	-28.3	-2.6	1.7	8.3	25.0	0.023
Change from EOT at FU-24	97	0.3	10.30	-26.7	-5.0	0.0	5.0	30.0	0.99

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 08MAY2020:21:03

Page 19 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 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								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=73)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	73	77.9	13.33	51.7	66.7	76.7	90.0	100.0	
At Week 12	68	80.0	14.21	45.0	70.0	83.3	90.8	100.0	
Change from BL at Week 12	68	2.0	15.25	-35.0	-6.7	2.5	10.0	40.0	0.29
At EOT	70	79.7	14.13	45.0	70.0	83.3	90.0	100.0	
Change from BL at EOT	70	1.8	15.22	-35.0	-6.7	2.5	10.0	40.0	0.32
At FU-12	68	81.1	13.32	51.7	70.7	83.3	91.7	100.0	
Change from BL at FU-12	68	3.5	14.60	-48.3	-2.5	2.5	12.5	38.3	0.023
Change from EOT at FU-12	67	1.7	11.77	-30.0	-3.3	0.0	6.7	35.0	0.18
At FU-24	69	81.7	15.43	20.0	75.0	83.3	94.6	100.0	
Change from BL at FU-24	69	4.2	13.71	-36.7	-1.7	5.0	10.0	43.3	0.005
Change from EOT at FU-24	68	2.5	12.38	-26.7	-3.3	1.7	8.3	41.7	0.085

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 08MAY2020:21:03

Page 20 of 21

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-342-1143 SVR24

Table 15.12.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Total Score (Continued)	3 to < 6 Years Old								
	SOF/VEL (200/50 or 150/37.5 mg) 12 Weeks (N=41)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	18	82.2	12.47	56.7	76.7	80.0	96.7	100.0	
At Week 12	21	83.3	11.62	60.0	76.7	83.3	92.9	100.0	
Change from BL at Week 12	17	0.6	12.11	-23.3	-6.7	3.3	6.7	20.0	0.86
At EOT	21	83.3	11.62	60.0	76.7	83.3	92.9	100.0	
Change from BL at EOT	17	0.6	12.11	-23.3	-6.7	3.3	6.7	20.0	0.86
At FU-12	23	80.5	14.18	50.0	71.4	83.3	93.3	100.0	
Change from BL at FU-12	17	-1.1	12.85	-26.7	-8.6	0.0	6.7	23.3	0.80
Change from EOT at FU-12	21	-2.6	12.98	-30.0	-11.9	0.0	6.7	20.0	0.57
At FU-24	25	82.1	12.56	53.3	76.7	83.3	90.0	100.0	
Change from BL at FU-24	17	0.0	10.61	-23.3	-6.7	0.0	3.3	16.7	0.90
Change from EOT at FU-24	21	-1.6	9.86	-16.7	-6.7	0.0	3.3	23.3	0.51

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../svr24/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.out 08MAY2020:21:03

Page 21 of 21

Ergebnisse für die Zulassungspopulation der Kinder

Gilead Sciences, Inc.

Study GS-US-342-1143 (6 to < 12 years age) SVR24

Table 10686.6: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set
6 to <12 years old with weight 17 to <30 kg

Physical Functioning	6 to < 12 Years Old with Weight 17 to <30 kg								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=45)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	45	90.3	11.65	60.0	80.0	95.0	100.0	100.0	
At Week 12	42	86.5	16.55	20.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	42	-3.7	14.91	-50.0	-10.0	0.0	0.0	30.0	0.095
At EOT	43	86.6	16.36	20.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	43	-3.6	14.75	-50.0	-10.0	0.0	0.0	30.0	0.095
At FU-12	41	91.8	9.00	70.0	85.0	95.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	41	1.6	12.30	-30.0	-5.0	0.0	10.0	40.0	0.47
Change from EOT at FU-12	40	5.8	15.30	-20.0	0.0	0.0	10.0	60.0	0.036
At FU-24	42	87.8	12.74	40.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	42	-2.0	13.71	-30.0	-10.0	0.0	7.5	40.0	0.32
Change from EOT at FU-24	41	1.5	16.34	-25.0	-10.0	0.0	5.0	70.0	0.98

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.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../adhoc/req10686/prog/r-req10686-t-gs-sf15.sas v9.4 Output file: r-req10686-t-6-gs-sf15s.pdf 23JUL2020:11:28

Page 1 of 7

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

Gilead Sciences, Inc.

Study GS-US-342-1143 (6 to < 12 years age) SVR24

Table 10686.6: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set
6 to <12 years old with weight 17 to <30 kg

Emotional Functioning	6 to < 12 Years Old with Weight 17 to <30 kg								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=45)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	45	72.8	19.36	37.5	56.3	75.0	87.5	100.0	
At Week 12	42	75.0	22.56	25.0	62.5	75.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	42	2.4	22.17	-50.0	-12.5	3.1	18.8	50.0	0.42
At EOT	43	74.1	23.01	25.0	62.5	75.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	43	0.9	24.04	-62.5	-12.5	0.0	18.8	50.0	0.62
At FU-12	41	76.4	20.37	31.3	62.5	81.3	93.8	100.0	
Change from BL at FU-12	41	3.5	25.62	-56.3	-12.5	0.0	25.0	50.0	0.26
Change from EOT at FU-12	40	2.7	18.45	-43.8	-12.5	0.0	12.5	37.5	0.37
At FU-24	42	76.5	24.38	12.5	62.5	84.4	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	42	3.9	21.60	-50.0	-12.5	0.0	25.0	43.8	0.19
Change from EOT at FU-24	41	3.7	20.25	-43.8	-12.5	0.0	18.8	37.5	0.24

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.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../adhoc/req10686/prog/r-req10686-t-gs-sf15.sas v9.4 Output file: r-req10686-t-6-gs-sf15s.pdf 23JUL2020:11:28

Page 2 of 7

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

Gilead Sciences, Inc.

Study GS-US-342-1143 (6 to < 12 years age) SVR24

Table 10686.6: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set
6 to <12 years old with weight 17 to <30 kg

Social Functioning	6 to < 12 Years Old with Weight 17 to <30 kg								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=45)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	45	76.7	20.77	16.7	66.7	83.3	100.0	100.0	
At Week 12	42	77.6	21.42	16.7	66.7	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	42	0.0	21.54	-41.7	-16.7	0.0	16.7	50.0	0.93
At EOT	43	78.1	21.44	16.7	66.7	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	43	0.4	21.44	-41.7	-16.7	0.0	16.7	50.0	0.95
At FU-12	41	78.0	23.33	16.7	66.7	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	41	1.4	23.04	-50.0	-8.3	0.0	8.3	66.7	0.76
Change from EOT at FU-12	40	1.0	18.12	-50.0	-12.5	0.0	16.7	33.3	0.66
At FU-24	42	79.7	24.32	16.7	66.7	89.6	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	42	2.9	20.38	-50.0	0.0	0.0	16.7	50.0	0.28
Change from EOT at FU-24	41	2.9	24.12	-66.7	-16.7	0.0	16.7	50.0	0.45

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.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../adhoc/req10686/prog/r-req10686-t-gs-sf15.sas v9.4 Output file: r-req10686-t-6-gs-sf15s.pdf 23JUL2020:11:28

Page 3 of 7

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

Gilead Sciences, Inc.

Study GS-US-342-1143 (6 to < 12 years age) SVR24

Table 10686.6: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set
6 to <12 years old with weight 17 to <30 kg

School Functioning	6 to < 12 Years Old with Weight 17 to <30 kg								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=45)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	44	70.1	22.61	16.7	50.0	66.7	83.3	100.0	
At Week 12	42	68.8	22.99	16.7	50.0	66.7	83.3	100.0	
Change from BL at Week 12	41	-0.6	24.39	-66.7	-16.7	0.0	16.7	50.0	0.87
At EOT	43	68.0	23.35	16.7	50.0	66.7	83.3	100.0	
Change from BL at EOT	42	-1.0	24.22	-66.7	-16.7	0.0	16.7	50.0	0.95
At FU-12	41	70.3	24.44	16.7	50.0	75.0	91.7	100.0	
Change from BL at FU-12	40	2.1	24.22	-50.0	-16.7	0.0	16.7	50.0	0.54
Change from EOT at FU-12	40	2.3	21.68	-41.7	-16.7	0.0	16.7	50.0	0.55
At FU-24	42	69.3	25.60	0.0	58.3	75.0	83.3	100.0	
Change from BL at FU-24	41	0.9	23.85	-50.0	-16.7	0.0	16.7	41.7	0.69
Change from EOT at FU-24	41	1.7	29.27	-50.0	-16.7	0.0	25.0	58.3	0.71

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.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../adhoc/req10686/prog/r-req10686-t-gs-sf15.sas v9.4 Output file: r-req10686-t-6-gs-sf15s.pdf 23JUL2020:11:28

Page 4 of 7

Gilead Sciences, Inc.

Study GS-US-342-1143 (6 to < 12 years age) SVR24

Table 10686.6: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set
6 to <12 years old with weight 17 to <30 kg

Physical Health Summary	6 to < 12 Years Old with Weight 17 to <30 kg								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=45)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	45	90.3	11.65	60.0	80.0	95.0	100.0	100.0	
At Week 12	42	86.5	16.55	20.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at Week 12	42	-3.7	14.91	-50.0	-10.0	0.0	0.0	30.0	0.095
At EOT	43	86.6	16.36	20.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	43	-3.6	14.75	-50.0	-10.0	0.0	0.0	30.0	0.095
At FU-12	41	91.8	9.00	70.0	85.0	95.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	41	1.6	12.30	-30.0	-5.0	0.0	10.0	40.0	0.47
Change from EOT at FU-12	40	5.8	15.30	-20.0	0.0	0.0	10.0	60.0	0.036
At FU-24	42	87.8	12.74	40.0	80.0	90.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	42	-2.0	13.71	-30.0	-10.0	0.0	7.5	40.0	0.32
Change from EOT at FU-24	41	1.5	16.34	-25.0	-10.0	0.0	5.0	70.0	0.98

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.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../adhoc/req10686/prog/r-req10686-t-gs-sf15.sas v9.4 Output file: r-req10686-t-6-gs-sf15s.pdf 23JUL2020:11:28

Page 5 of 7

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

Gilead Sciences, Inc.

Study GS-US-342-1143 (6 to < 12 years age) SVR24

Table 10686.6: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set
6 to <12 years old with weight 17 to <30 kg

Psychosocial Health Summary	6 to < 12 Years Old with Weight 17 to <30 kg								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=45)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	45	73.3	14.70	45.0	60.0	75.0	85.0	100.0	
At Week 12	42	73.9	16.77	40.0	65.0	72.5	90.0	100.0	
Change from BL at Week 12	42	0.6	16.32	-47.5	-7.5	3.8	10.0	35.0	0.56
At EOT	43	73.5	16.82	40.0	62.5	70.0	90.0	100.0	
Change from BL at EOT	43	0.0	16.59	-47.5	-10.0	2.5	10.0	35.0	0.75
At FU-12	41	75.1	17.51	42.5	62.5	80.0	90.0	100.0	
Change from BL at FU-12	41	2.0	18.85	-57.5	-2.5	0.0	12.5	35.0	0.33
Change from EOT at FU-12	40	2.1	13.29	-32.5	-5.0	0.0	10.0	35.0	0.37
At FU-24	42	75.3	19.74	10.0	62.5	80.0	90.0	100.0	
Change from BL at FU-24	42	2.4	15.06	-40.0	-5.0	2.5	15.0	32.5	0.27
Change from EOT at FU-24	41	2.9	17.08	-40.0	-5.0	2.5	10.0	40.0	0.22

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.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../adhoc/req10686/prog/r-req10686-t-gs-sf15.sas v9.4 Output file: r-req10686-t-6-gs-sf15s.pdf 23JUL2020:11:28

Page 6 of 7

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

Gilead Sciences, Inc.

Study GS-US-342-1143 (6 to < 12 years age) SVR24

Table 10686.6: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set
6 to <12 years old with weight 17 to <30 kg

Total Score	6 to < 12 Years Old with Weight 17 to <30 kg								
	SOF/VEL (200/50 mg) 12 Weeks (N=45)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	45	78.9	12.04	56.7	66.7	80.0	90.0	100.0	
At Week 12	42	78.1	14.77	45.0	68.3	79.2	90.0	100.0	
Change from BL at Week 12	42	-0.9	14.49	-35.0	-6.7	0.8	6.7	30.0	0.93
At EOT	43	77.9	14.69	45.0	68.3	78.3	90.0	100.0	
Change from BL at EOT	43	-1.2	14.52	-35.0	-6.7	0.0	6.7	30.0	0.77
At FU-12	41	80.7	13.22	51.7	70.0	83.3	90.0	100.0	
Change from BL at FU-12	41	1.8	14.50	-48.3	-1.7	1.7	10.0	30.0	0.16
Change from EOT at FU-12	40	3.3	11.46	-28.3	-3.3	1.7	6.7	35.0	0.063
At FU-24	42	79.4	16.43	20.0	70.0	82.5	91.7	100.0	
Change from BL at FU-24	42	0.9	12.82	-36.7	-5.4	1.7	10.0	30.0	0.37
Change from EOT at FU-24	41	2.4	14.82	-26.7	-5.0	0.0	10.0	41.7	0.38

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.

Data Extracted: 01May2020

Source: .../adhoc/req10686/prog/r-req10686-t-gs-sf15.sas v9.4 Output file: r-req10686-t-6-gs-sf15s.pdf 23JUL2020:11:28

Page 7 of 7