

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

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

Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 4A

*Chronische Hepatitis C bei Kindern im Alter von 3 bis
<6 Jahren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 04.02.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik.....	15
4.2.1 Fragestellung.....	15
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	17
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	21
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	21
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	22
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	23
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	24
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	25
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	29
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	33
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	35
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	35
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	36
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	39
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	50
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	57
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	57
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	57
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	61
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen.....	64
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	92
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	92
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	92
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	93
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	93

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	93
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	94
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	94
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	94
4.6	Referenzliste.....	95
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		100
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		104
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		107
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		108
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		141
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		149
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen		163

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von SOF/VEL zur zVT bei Kindern von 3 bis <6 Jahren	18
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	53
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-15: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	56
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	56
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	58
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	59
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	59
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	59
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	60

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	62
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	62
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	63
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	63
Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zbAM.....	66
Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zbAM.....	66
Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zbAM.....	69
Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zbAM	70
Tabelle 4-30: Studienpool – Studien mit dem zbAM	71
Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien –weitere Untersuchungen mit dem zbAM	73
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen –weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	75
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen –weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	75
Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zbAM.....	79
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	80
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunktes SVR12 – weitere Untersuchungen.....	80
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SVR12 in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	81
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 3)	82
Tabelle 4-39: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen	83
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	84
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 3)	85
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts PedsQL – weitere Untersuchungen	86
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PedsQL in weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	87

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 3).....	88
Tabelle 4-45: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (G342-1143 Kohorte 3)	90
Tabelle 4-46: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	93
Tabelle 4-47 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 17. November 2021	101
Tabelle 4-48 (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. November 2021	102
Tabelle 4-49 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 17. November 2021	103
Tabelle 4-50 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM	108
Tabelle 4-51 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM.....	108
Tabelle 4-52 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G342-1143	142
Tabelle 4-53 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie G342-1143	150

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM SOF/VEL bei Kindern im Alter von 3 bis <6 Jahren	43
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Abbildung 4: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 3).....	89
Abbildung 5: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenflusses für die Studie G342-1143 Kohorte 3.....	148

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	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
CHC	Chronische Hepatitis C
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAA	Direkt antiviral wirkende Substanz (Direct-acting Antiviral Agent)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
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
GT	Genotyp
HAV	Hepatitis A-Virus
HBV	Hepatitis B-Virus
HC	Hepatitis C
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus

Abkürzung	Bedeutung
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
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
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patient-Reported Outcome
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RBV	Ribavirin
RCT	Randomized Controlled Trial
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SD	Standardabweichung
SF	Short Form
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries

Abkürzung	Bedeutung
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
U	Unit
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 von 3 bis <6 Jahren. SOF/VEL wird bei Patienten ab einem Alter von 3 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)¹.

Aufgrund der Tatsache, dass es im hier relevanten Anwendungsgebiet pro Teilpopulation lediglich eine zugelassene Option mit belegtem Zusatznutzen gibt, wurde für das vorliegende Nutzendossier kein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragt, sondern es wird von der Festlegung der entsprechenden Substanz, respektive Substanzkombination als zVT ausgegangen. Gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 der Verfahrensordnung sind für die Wirkstoffkombination SOF/VEL in der Population der pädiatrischen Patienten von 3 bis <6 Jahren somit die folgenden zVT heranzuziehen:

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

Diese Festlegung begründet sich auf den vom G-BA festgelegten Kriterien (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2).

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

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von SOF/VEL in der Population der Kinder im Alter von 3 bis <6 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 Population der Kinder von 3 bis <6 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

¹ SOF/VEL wurde nach der in 2016 erfolgten Zulassung für Erwachsene und der in 2020 erfolgten Zulassungserweiterung auf Kinder und Jugendliche (ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg) im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummern 2016-07-15-D-247 und 2020-10-01-D-575), so dass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren umfasst.

Effektunterschiede im Sinne eines dramatischen Effekts für SOF/VEL im Vergleich zu anderen direkt antiviral wirkende Substanz (DAA)-basierten Regimen hier keinesfalls zu erwarten sind.

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: Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren mit chronischer Hepatitis C (CHC) unabhängig vom HCV-GT
- Intervention:
 - Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren und ≥ 17 kg: 200/50 mg SOF/VEL täglich für 12 Wochen
 - Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren und <17 kg: 150/37,5 mg SOF/VEL täglich für 12 Wochen
- Vergleichstherapie:
 - Patienten mit einer HCV-GT 1-, 4-, 5- oder 6-Infektion: LDV/SOF
 - Patienten mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion: SOF+RBV
- Endpunkte: Mortalität, Morbidität (z. B. SVR12), UE, HRQoL
- Studientyp: RCT
- Studiendauer: 24 Wochen (mindestens 12 Wochen Behandlung sowie 12 Wochen Nachbeobachtung).
- Publikationstyp: Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.

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

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

Da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu SOF/VEL bei pädiatrischen Patienten vorliegen, wird in Abschnitt 4.1 auf die Beschreibung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft verzichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Es liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu SOF/VEL bei Kindern von 3 bis <6 Jahren vor. Es werden entsprechend keine Ergebnisse zum Nutzen oder Zusatznutzen von SOF/VEL in dieser Population präsentiert.

Dessen ungeachtet werden die Ergebnisse der Zulassungsstudie G342-1143 der guten Ordnung halber im Folgenden kurz zusammengefasst.

In der Studie G342-1143 erhielten Kinder von 3 bis <6 Jahren mit einem Gewicht ≥ 17 kg einmal täglich SOF/VEL in einer Dosierung von 200/50 mg und Kinder mit einem Gewicht <17 kg erhielten einmal täglich SOF/VEL in einer Dosierung von 150/37,5 mg.

Endpunkt: SVR12

In der Population der Kinder von 3 bis <6 Jahren (Kohorte 3) lag der Anteil an Patienten, die 12 Wochen nach Therapie SVR zeigten, bei 82,9%, darunter 87,9% der Patienten mit HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 sowie 62,5% der Patienten mit HCV-GT 2 oder 3. Folgende 7 Patienten erreichten SVR12 nicht:

- Abbruch aufgrund von UE: Ein Patient (3 Jahre) brach an Tag 20 die Einnahme der Studienmedikation aufgrund von vermindertem Appetit, Reizbarkeit, psychomotorischer Hyperaktivität und Ausspucken der Studienmedikation ab.
- Lost-to-follow-up: Ein Patient (3 Jahre) war Lost-to-follow-up und hatte keine Untersuchungen während des Follow-up.
- Ermessen des Prüfarztes: Bei zwei Patienten (3 und 5 Jahre) wurde die Einnahme der Studienmedikation nach Ermessen des Prüfarztes abgesetzt.
- Entzug der Einwilligung der Erziehungsberechtigten: Ein Patient (4 Jahre) erhielt keine weitere Studienmedikation, da die Erziehungsberechtigten die Einwilligungserklärung zurückgenommen haben.
- Non-Compliance: Nach Non-Compliance wurde die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig von zwei Patienten (3 und 4 Jahre) beendet.

Endpunkt: UE

In der Population der Kinder von 3 bis <6 Jahren (Kohorte 3) trat bei 78,0% der Patienten mindestens ein UE auf. Dabei wurde kein UE als schwerwiegend oder als Grad ≥ 3 eingestuft. Ein Patient (3 Jahre) brach die Studie aufgrund von UE ab. Es gab keine Todesfälle.

Die häufigsten UE (Preferred Term [PT], die bei mindestens 10% der Gesamtpopulation auftraten) waren Erbrechen, Diarrhö, Fatigue, Fieber, Husten, verstopfte Nase und Rhinorrhö.

Bei den UE von Interesse zeigten sich UE aus der Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 26,8% der Patienten, psychiatrische Erkrankungen (SOC) bei 7,3% und Exantheme (PT) bei 2,4% der Patienten; Anämie trat bei keinem Patienten auf.

Endpunkt: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Bei den Kindern von 3 bis <6 Jahren (Kohorte 3) zeigten sich keine Schwankungen hinsichtlich der Physischen Gesundheit, der Psychosozialen Gesundheit und des Gesamtscores hinsichtlich des Elternfragebogens des PedsQL. Insgesamt blieb die Beurteilung der Gesundheit aus Sicht der Eltern unter der Therapie mit SOF/VEL konstant.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Da keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zur Bewertung von SOF/VEL zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion in der Population der Kinder von 3 bis <6 Jahren vorliegen, wird formal **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Die Studie G342-1143 wurde dennoch im Dossier vollumfänglich dargestellt, da die Zulassung von SOF/VEL für die Population der Kinder von 3 bis <6 Jahren mit HCV-Infektion auf dieser Studie basiert und aufgrund ihrer Relevanz für das vorliegende Anwendungsgebiet.

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 von 3 bis <6 Jahren. SOF/VEL wird zur Behandlung der CHC bei Patienten ab 3 Jahren 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 Patienten ab 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg mit einer chronischen HCV-Infektion ohne Zirrhose, mit kompensierter oder mit dekompenzierter 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 ergeben sich die folgenden Teilpopulationen:

- Kinder von 3 bis <6 Jahren mit CHC vom HCV-GT 1, 4, 5 oder 6
- Kinder von 3 bis <6 Jahren mit CHC vom HCV-GT 2 oder 3

Bei Kindern von 3 bis <6 Jahren 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 [2-4]. 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 [5] und schloss auch in anderen Verfahren HCV/HIV-koinfizierte Patienten mit in die Bewertung ein [5-7]. 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 von 3 bis <6 Jahren bewertet werden [1].

Zulassungsgemäß erhalten Kinder ≥ 17 kg einmal täglich oral 200/50 mg SOF/VEL und Kinder < 17 kg einmal täglich oral 150/37,5 mg SOF/VEL über 12 Wochen².

zVT

Für Kinder mit CHC von 3 bis <6 Jahren werden folgende zVT herangezogen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2):

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

² Zulassungsgemäß erhalten Kinder ≥ 17 kg einmal täglich 200/50 mg SOF/VEL und Kinder < 17 kg einmal täglich 150/37,5 mg SOF/VEL über 12 Wochen, Kinder ≥ 30 kg erhalten 400/100 mg SOF/VEL. Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes haben Kinder von 3 bis <4 Jahren ein durchschnittliches Körpergewicht von 16,2 kg und von 5 bis <6 Jahren von 20,8 kg [8]. Es wird im Folgenden davon ausgegangen, dass Kinder <6 Jahren <30 kg wiegen.

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

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte werden untersucht:

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

Studientypen

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 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 Kinder von 3 bis <6 Jahren ergibt sich die folgende Fragestellung:

Welche Wahrscheinlichkeit und welches Ausmaß eines Nutzens und Zusatznutzens besteht für SOF/VEL bei Kindern in der hier bewertungsrelevanten Altersgruppe von 3 bis <6 Jahren mit einer CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6 sowie bei Kindern mit einer CHC vom GT 2 oder 3?

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 nach RCT gesucht, die die folgenden Kriterien erfüllen (siehe Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von SOF/VEL zur zVT bei Kindern von 3 bis <6 Jahren

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Kinder von 3 bis <6 Jahren ^a mit CHC unabhängig vom HCV-GT	1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne HCV-Infektion • Akute HCV-Infektion • Kinder, Jugendliche und Erwachsene (≥6 Jahre) • Kinder <3 Jahre 	1
Intervention	<p>Kinder ≥17 bis <30 kg: SOF/VEL 200/50 mg täglich</p> <p>Kinder <17 kg: SOF/VEL 150/37,5 mg täglich</p>	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	<p>LDV/SOF:</p> <p>Kinder ≥17 bis <35 kg: LDV/SOF 45/200 mg täglich</p> <p>Kinder <17 kg: LDV/SOF 33,75/150 mg täglich</p> <p>HCV-GT 1, 4, 5 oder 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne Zirrhose: LDV/SOF für 8 oder 12 Wochen^b • Patienten mit kompensierter Zirrhose: LDV/SOF+RBV für 12 Wochen oder LDV/SOF (ohne RBV) für 24 Wochen^c • Patienten nach Lebertransplantation ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose: LDV/SOF+RBV für 12 Wochen^d <p>Dosierung von RBV gemäß Fachinformation [9, 10]</p> <p>SOF:</p> <p>Kinder ≥17 bis <35 kg: SOF 200 mg täglich</p> <p>Kinder <17 kg: SOF 150 mg täglich</p>	3	Andere Vergleichstherapien oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	3

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
	HCV-GT 2: SOF+RBV für 12 oder 24 Wochen ^e HCV-GT 3: SOF+RBV für 24 Wochen Dosierung von RBV gemäß Fachinformation [11, 12]			
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
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	7	<ul style="list-style-type: none"> • Review-Artikel, Meta-Analysen • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts, Poster, Comments, Letter to the Editor) • Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind • Jeglicher Publikationstyp, in dem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden 	7
<p>a: In der aktuellen Fachinformation wird das Anwendungsgebiet wie folgt beschrieben: Patienten ab einem Alter von 3 Jahren [1]. Allerdings wurde SOF/VEL nach der in 2016 erfolgten Zulassung für Erwachsene und der in 2020 erfolgten Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche (ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg) im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummern 2016-07-15-D-247 und 2020-10-01-D-575), so dass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren umfasst.</p> <p>b: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-GT 1-Infektion in Betracht gezogen werden [9, 10].</p> <p>c: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF (ohne RBV) für 12 Wochen bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [9, 10].</p> <p>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 [9, 10].</p> <p>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, 12].</p> <p>AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; 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</p>				

Für die Population der Kinder im Alter von 3 bis <6 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 zu bewertendes Arzneimittel (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 Population der Kinder von 3 bis <6 Jahren nach Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) jedoch nicht vor: Die Einführung der DAA hat die Therapie der CHC auch bei Kindern drastisch verbessert – so reichen die Heilungsraten unter DAA-basierten Regimen bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit bis an die 100%. Die beiden bereits bewerteten Vergleichstherapien SOF und LDV/SOF weisen mit SVR-Raten, die durchweg bei über 95% und bis hin zu 100% liegen [14, 15], eine extrem gute und daher im Grunde kaum verbesserbare virologische Wirksamkeit auf, dies bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit. Insofern ist das Vorliegen eines „dramatischen Effekts“, der bei einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich notwendig wäre, um einen Zusatznutzen abzuleiten, hier auszuschließen.

SOF/VEL ist mit den verfügbaren Optionen hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit und Therapiedauer auch durchaus vergleichbar, und weist als pangentypisches 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 Population der Kinder von 3 bis <6 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.

Begründung der Wahl der Einschlusskriterien für Studien

Population

Aus der Festlegung der zVT ergeben sich für die hier bewertungsrelevante Population zwei Teilpopulationen:

- Kinder von 3 bis <6 Jahren mit CHC vom HCV-GT 1, 4, 5 oder 6
- Kinder von 3 bis <6 Jahren mit CHC vom HCV-GT 2 oder 3

Intervention

Es werden Studien berücksichtigt, die als Intervention die Anwendung von SOF/VEL bei Kindern von 3 bis <6 Jahren 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

Die Vergleichstherapie für die Population der Kinder von 3 bis <6 Jahren ergibt sich wie folgt:

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

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

Für einen direkten Vergleich von SOF/VEL mit der jeweiligen zVT werden ausschließlich direkt vergleichende RCT eingeschlossen.

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 (mindestens 12 Wochen Behandlung sowie 12 Wochen Nachbeobachtung).

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Bei allen Recherchen werden nur Studien am Menschen berücksichtigt. Studien an gesunden Teilnehmern werden nicht berücksichtigt. Mithilfe von aktuell validierten Filtern wird im Rahmen der Suche nach RCT eine Einschränkung auf RCT vorgenommen (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 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/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Die Studienregistersuche wird in den Portalen ClinicalTrials.gov (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 Weltgesundheitsorganisation [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 jeweiligen zVT verglichen wird.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

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 (AMIce, <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/>) 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 –ergebnissen³. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgt nach Einträgen zu Studien mit dem zbAM 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.

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.

³ 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

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 Dossievorlage wird keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene vorgenommen.

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

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

extrahiert und bewertet. Die Bewertung bezüglich

- der Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien),

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

ist nicht zutreffend bei nicht-vergleichenden Studien.

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

- Verblindung der Endpunkterheber,
- Umsetzung des 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)⁴. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁵ bzw. STROBE-Statements⁶ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

⁴ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁵ 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.

⁶ 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.

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 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/m^2) (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 (IL)28 B-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 $<6 \log_{10}$ I.E./mL, $\geq 6 \log_{10}$ I.E./mL)
- Alanin-Aminotransferase (ALT) zu Baseline (Median, Minimum, Maximum sowie $\leq 1,5 \times$ Oberer Normwert [ULN], $> 1,5 \times$ ULN)
- Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nach der Schwartz-Formel ($\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$) (Median, Minimum, Maximum)
- Vorhergehende HCV-Therapie (therapienaiv, 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)

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 [3]. Als patientenrelevanter Endpunkt in Bezug auf die Heilung der Infektion durch HCV wird die SVR (SVR12) dargestellt, deren Erreichen für den Patienten mit einem Rückgang der CHC-assoziierten Mortalität und Morbidität verbunden ist: Zahlreiche Studien zeigen, dass eine Virusfreiheit zu einer deutlichen Verminderung der entzündlichen Aktivität und Fibrose-Regression führt, was wiederum auch das Risiko für die Zirrhose-assoziierten Komplikationen (darunter portale Hypertension, Aszites, hepatozelluläres Karzinom [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 [7, 21-29].

Zwar liegen für das zbAM SOF/VEL Daten zur SVR12 und zur SVR24 bei Kindern von 3 bis <6 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 [3, 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, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (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 Kinder 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 G342-1143 wurde die Lebensqualität anhand des PedsQL erhoben.

Die chronische HCV-Infektion führt in der Mehrzahl aller Fälle zu einer langsam progredienten chronischen Hepatitis und ist sowohl mit einer erhöhten Morbidität und Letalität als auch mit einer signifikanten Minderung der Lebensqualität assoziiert. Viele Patienten leiden unter Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Einschränkung der Leistungsfähigkeit, subklinischen kognitiven Störungen sowie psychomotorischer Verlangsamung, ebenso wurden depressive Symptome (nicht Therapie-assoziiert) dokumentiert [3, 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 (2-4 Jahre), jungen Kindern (5-7 Jahre), Kindern (8-12 Jahre) oder Jugendlichen (13-18 Jahre) verfügbar ist. In der hier relevanten Studie G342-1143 wurde die Short Form (SF15) des Fragebogens verwendet, in der aus insgesamt 15 untersuchten Items Scores zu vier Domänen gebildet werden (physische, emotionale, soziale und schulische Funktionsfähigkeit). Dabei werden die emotionalen, sozialen und schulischen Funktionen zur Psychosozialen Gesundheit zusammengefasst, während die Physische Gesundheit aus der Domäne physische Funktionen besteht; des Weiteren ist ein Gesamtscore berechenbar. Der PedsQL-Fragebogen besteht aus zwei Versionen, mit denen er durch die Kinder oder Jugendlichen selbst (für die Altersgruppen 5-7 Jahre, 8-12 Jahre und 13-18 Jahre verfügbar) oder durch einen Elternteil, respektive Vormund beantwortet werden kann (Parent Proxy-Report; zusätzlich für die Altersgruppe 2-4 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. Aufgrund der entwicklungsbedingten Einschränkungen für einen Selbstbericht bei Kindern <5 Jahren existiert für die Altersgruppe der Kleinkinder (2-4 Jahre) nur ein Parent Proxy-Report, der lediglich 3 Elemente für die schulische Funktionsfähigkeit enthält [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 Heterogenitätsschätzung⁷ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ 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^{9, 7} 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.

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

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 pädiatrische Patienten [14, 15, 37, 41-45]. Alle acht Dossiers wurden vom G-BA als formal vollständig angesehen.

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

¹⁰ 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.

adjustierte indirekte Vergleiche¹¹ 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)¹² und Rücker (2012)¹³ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁴.

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^{15, 16, 17}

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.*

¹¹ 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.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁵ 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.

¹⁶ 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

¹⁷ 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.

- *Genauere 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).*
- *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 4-2: 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 4-2 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 4-2 haben den Stand vom 17. November 2021. Es konnte keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von SOF/VEL in der Population der Kinder (3 bis <6 Jahre) relevant ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: 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.

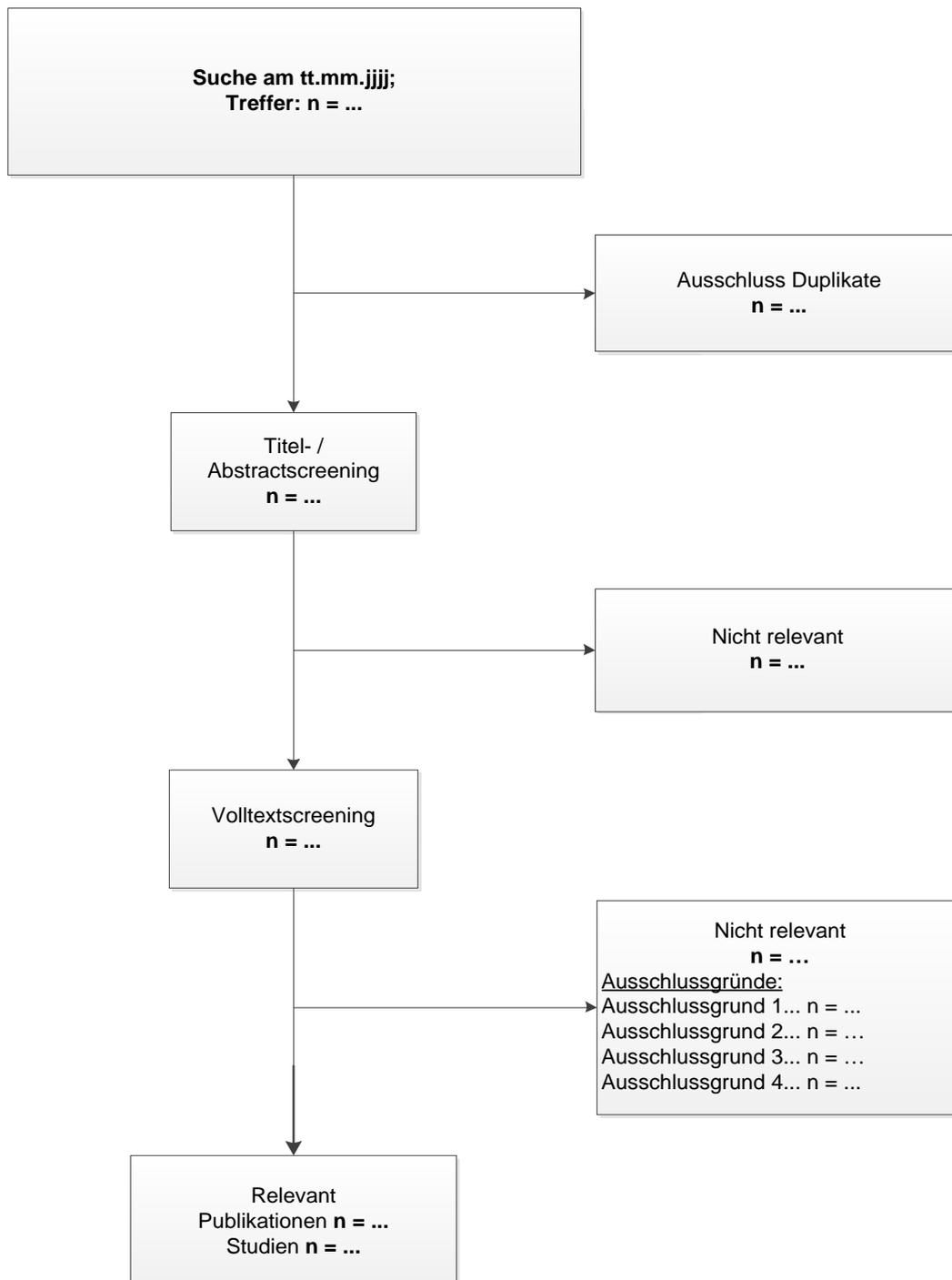


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM SOF/VEL wurde am 17. November 2021 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 421 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

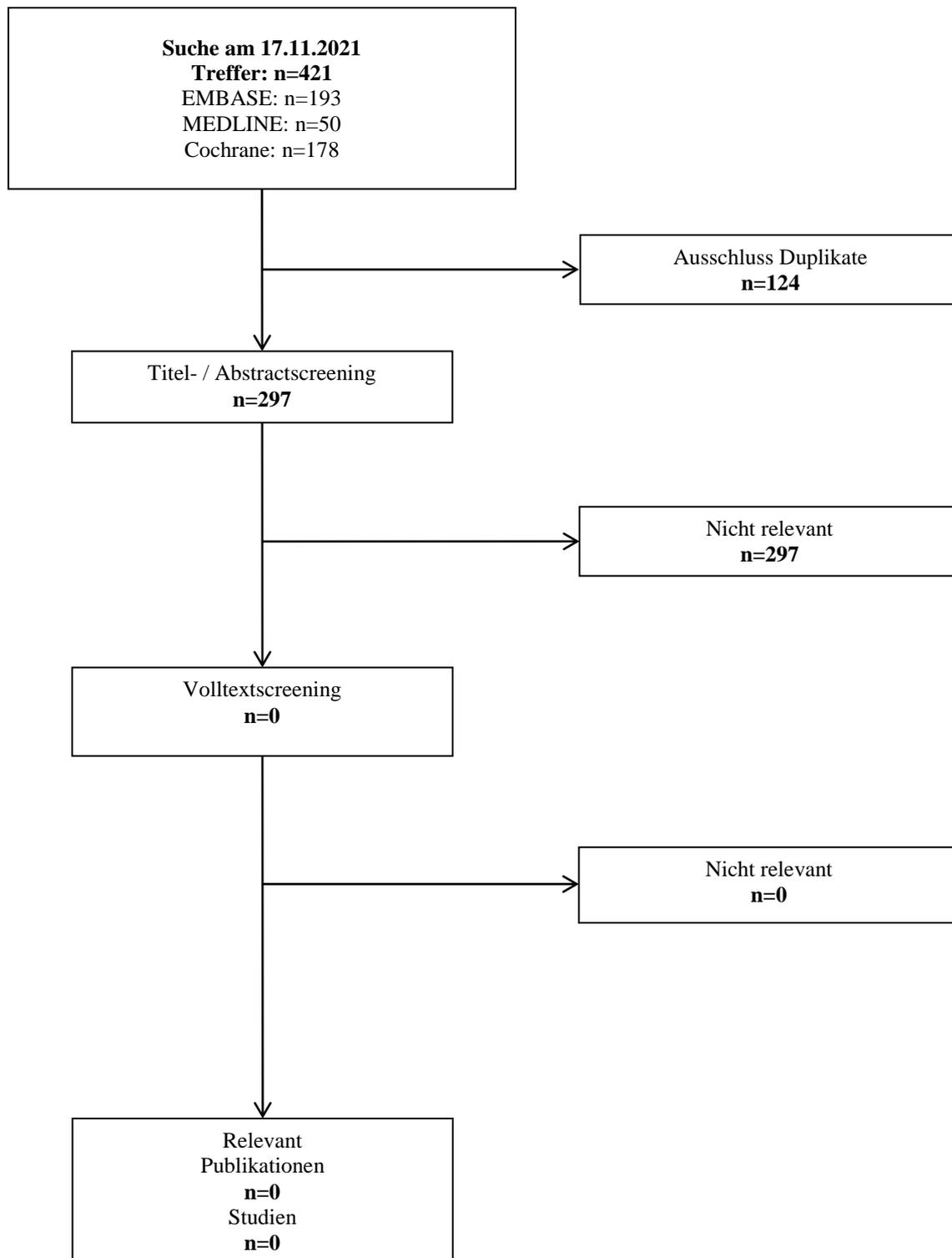


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM SOF/VEL bei Kindern im Alter von 3 bis <6 Jahren

Es konnte keine Publikation einer RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von SOF/VEL in der Population der Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren 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 4-2) 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 4-4: 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 4-4 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 4-4 haben den Stand vom 17. November 2021. In der Studienregistersuche konnte keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von SOF/VEL in der Population der Kinder von 3 bis <6 Jahren relevant ist.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) 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 4-5: 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 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

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 von 3 bis <6 Jahre relevant ist, wurde die Suche auf der Internetseite des G-BA für diesen Abschnitt nicht durchgeführt.

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

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 4-6: 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 4-7: 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 4-8: 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 4-9: 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 4-10: 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 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene 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 4-12: 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 4-13: 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 4-14: 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 4.3.1.3.1.¹⁸

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 4-15: 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 4-16: E 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 4-16: 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 4-17: 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 4-18: 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 4-19: 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 4-20: 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 4-21: 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 4-22: 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 4-23: 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 4-24: 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 4-25: 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 4-26: 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	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)	<u>Kohorte 3 (Kinder von 3 bis <6 Jahren):</u> <17 kg: SOF/VEL 150/37,5 mg (Gesamtdosis) einmal täglich orale Einnahme für 12 Wochen ≥17 kg: SOF/VEL 200/50 mg (Gesamtdosis) einmal täglich orale Einnahme für 12 Wochen
PK: Pharmakokinetik; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-26 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 4-26 haben den Stand vom 17. November 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-26 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zbAM

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
G342-1143	Da es sich um eine unkontrollierte Studie handelt, liegt kein Vergleichsarm mit der zVT vor
zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Da die Studie G342-1143 nicht zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen wird, wird sie hier formal ausgeschlossen. Die Ergebnisse werden jedoch im Folgenden aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz dargestellt, da die Zulassung von SOF/VEL bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis <6 Jahren auf der Studie G342-1143 basiert. Unabhängig von ihrer rein methodisch fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz zeigt die Studie in der wichtigen Teilpopulation der pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis <6 Jahren ein günstiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von SOF/VEL; dies bestätigt auch die europäische Zulassungsbehörde mit der Erteilung der Zulassung.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

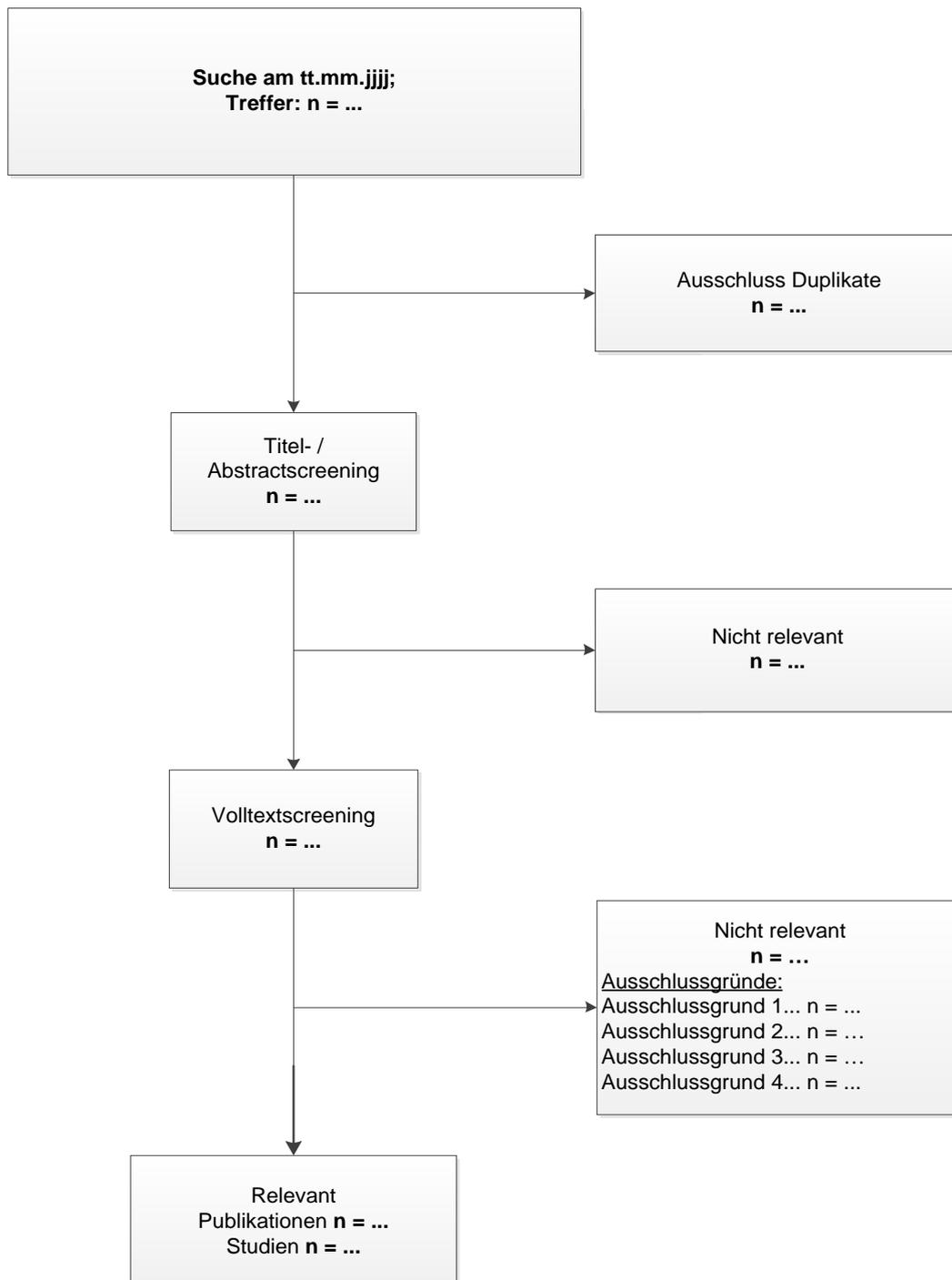


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Literatur- und Registersuchen auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese für die vorliegende Nutzenbewertung nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind.

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 4-26) 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 4-28: 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)
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.				

Es wurden keine Literatur- und Registersuchen auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese für die vorliegende Nutzenbewertung nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-28 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.

4.3.2.3.1.4 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 4-26) 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 4-29: 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)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Da die Studie G342-1143 nicht zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen wird und die Ergebnisse nur aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz dargestellt werden, wurde eine Suche auf der Internetseite des G-BA nicht durchgeführt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 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.

4.3.2.3.1.5 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 4-30: Studienpool – Studien mit dem zbAM

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zbAM (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
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 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel</p>						

Es wurden keine Literatur- und Registersuchen auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese Studien für die vorliegende Nutzenbewertung nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind. Ebenso wurde keine Suche auf der Internetseite des G-BA durchgeführt. Da die Studie G342-1143 Grundlage der Zulassung von SOF/VEL bei Kindern von 3 bis <6 Jahren ist, wird sie in den folgenden Abschnitten aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz dargestellt.

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 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien –weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
G342-1143 Kohorte 3	Nicht-randomisiert, offen, international, multizentrisch, Phase II	Kinder von 3 bis <6 Jahren mit CHC ^a	SOF/VEL (N=41 ^b)	<u>PK-Lead-in-Phase^c</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 ^d (GS-US- 334-1113)	Vereinigte Staaten von Amerika, Italien, Vereinigtes Königreich und Belgien Januar 2017 – Februar 2020 (Kohorten 1, 2 und 3)	<u>PK-Lead-in-Phase</u> AUC _{tau} von VEL, SOF und SOF- Metabolit GS 331007 antivirale Aktivität; UE die zum Studienabbruch führen <u>Behandlungsphase</u> UE 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 TM); Wachstums- und Entwicklung (Größe, Gewicht, Tanner Stage Assessment, Größe der Eltern und Knochenalter); Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer/Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	(Zahl der randomisierten Patienten)	<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>a: Eingeschlossen wurden Patienten vom HCV-GT 1, 2, 3, oder 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; CHC: Chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; LLOQ: Untere Quantifizierungsgrenze; N: Anzahl der Patienten; PedsQL™: 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; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel</p>						

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen –weitere Untersuchungen mit dem zbAM

G342-1143	Intervention
Kohorte 3 (3 bis <6 Jahre)	
PK-Lead-in-Phase	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 17 kg: SOF/VEL 200/50 mg Granulat einmal täglich oral für 7 Tage, • < 17 kg: SOF/VEL 150/37,5 mg Granulat einmal täglich oral für 7 Tage • PK-Evaluation an Tag 7
Behandlungsphase	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 17 kg: SOF/VEL 200/50 mg Granulat einmal täglich oral für 12 Wochen • < 17 kg: SOF/VEL 150/37,5 mg Granulat einmal täglich oral für 12 Wochen • Screening Zeiten: Tag 1, Woche 1, 4, 8 und 12 während der Behandlungsphase und Woche 4, 12, 24 nach der Behandlungsphase (Post-Behandlung)
PK: Pharmakokinetik; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel	

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

G342-1143 Kohorte 3	SOF/VEL (200/50 mg oder 150/37,5 mg) 12 Wochen (N=41)
Alter (Jahre)	
Median	4
Min; Max	3; 5
Geschlecht	
Männlich	17 (41,5%)
Weiblich	24 (58,5%)
Abstammung	
Weiß	32 (78,0%)
Schwarz oder afroamerikanisch	3 (7,3%)
Andere	5 (12,2%)
Asiatisch	0
Hawaiianisch oder Pazifikinsulaner	0
Indianisch oder alaskisch	0
Nicht angegeben	1 (2,4%)
Ethnie	
Hispanisch oder latino	4 (9,8%)
Nicht-hispanisch oder -latino	36 (87,8%)
Nicht angegeben	1 (2,4%)

G342-1143 Kohorte 3	SOF/VEL (200/50 mg oder 150/37,5 mg) 12 Wochen (N=41)
Region	
US	38 (92,7%)
Non-US	3 (7,3%)
Baseline Gewicht (kg)	
Median	19,2
Min; Max	12,9; 35,0
Baseline Größe (cm)	
Median	107,2
Min; Max	85,9; 126,0
Baseline BMI (kg/m ²)	
Median	16,7
Min; Max	13,9; 22,0
HCV-(Sub-)GT	
GT 1	32 (78,0%)
GT 1a	29 (70,7%)
GT 1b	2 (4,9%)
GT 1c	1 (2,4%)
GT 2	6 (14,6%)
GT 2 (kein bestätigter Subtyp)	1 (2,4%)
GT 2a	1 (2,4%)
GT 2b	4 (9,8%)
GT 3	2 (4,9%)
GT 3a	2 (4,9%)
GT 4	1 (2,4%)
GT 4a	1 (2,4%)
Zirrhose (kompensiert)	
Nein	10 (24,4%)
Ja	0
Nicht bestimmt	31 (75,6%)
IL28B-GT	
CC	10 (24,4%)
Non-CC	30 (73,2%)
CT	20 (48,8%)
TT	10 (24,4%)
Fehlend	1 (2,4%)

G342-1143 Kohorte 3	SOF/VEL (200/50 mg oder 150/37,5 mg) 12 Wochen (N=41)
Baseline HCV-RNA (kategorial)	
<800.000 I.E./mL	21 (51,2%)
≥800.000 I.E./mL	20 (48,8%)
Baseline HCV-RNA (log10 I.E./mL)	
Median	5,9
Min; Max	1,1; 7,3
Baseline log10 HCV-RNA (kategorial)	
<6 log10 I.E./mL	25 (61,0%)
≥6 log10 I.E./mL	16 (39,0%)
Baseline ALT (U/L)	
Median	47
Min; Max	12; 245
Baseline ALT (kategorial)	
≤1,5×ULN	24 (58,5%)
>1,5×ULN	17 (41,5%)
eGFR nach der Schwartz-Formel (mL/min/1,73 m ²)	
Median	152,7
Min; Max	95,5; 212,4
Vorhergehende HCV-Therapie	
Therapienaiv	41 (100%)
Therapieerfahren	0
Ansprechen auf die vorhergehende Therapie	
Nonresponder	0/0
Relapser/Breakthrough	0/0
Unbekannt	0/0
Transmissionsweg	
Vertikale Übertragung	40 (97,6%)
Bluttransfusion + Vertikale Übertragung	1 (2,4%)
Knochenalter (Jahre)	
Median	4,8
Min; Max	3; 6,8
Quelle: GS-US-342-1143 Final Clinical Study Report, Table 15.8.3.1	
ALT: Alanin-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; I.E.: Internationale Einheit; IL: Interleukin; N: Anzahl der Patienten; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; U: Unit; ULN: Oberer Normwert; VEL: Velpatasvir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel	

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 Pharmakokinetik (PK)-Lead-in-Phase und einer 12-wöchigen Behandlungsphase.

Im Rahmen dieses Dossiers zur Zulassungserweiterung auf Kinder von 3 bis <6 Jahren wurde entsprechend die Kohorte 3 untersucht: Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg erhielten einmal täglich SOF/VEL in einer Fixdosiskombination von 200/50 mg als Granulat (4 x 50/12,5 mg Beutel), Kinder mit weniger als 17 kg Körpergewicht erhielten einmal täglich SOF/VEL in einer Fixdosiskombination von 150/37,5 mg als Granulat (3 x 50/12,5 mg Beutel).

Die Dosierung in Studie G342-1143 Kohorte 3 weicht minimal von der körperrgewichtsadaptierten Dosierung der Fachinformation ab, letztere sieht SOF/VEL in einer Fixdosiskombination von 400/100 mg für Kinder mit mindestens 30 kg Körpergewicht vor. Da in Kohorte 3 lediglich ein Kind zu Baseline mehr als 30 kg wog und damit gemäß Zulassung mit einer zu niedrigen Dosierung behandelt wurde, wird auf die separate Darstellung der zulassungskonform behandelten Population verzichtet, zumal das Kind trotz Unterdosierung SVR12 erreicht hat.

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 41 Patienten in Kohorte 3 eingeschlossen. Alle Patienten waren therapienaiv.

Es wurden mehr Mädchen eingeschlossen (58,5% weiblich, 41,5% männlich), die meisten Patienten waren weiß (78,0%) und nicht-hispanisch oder -latino (87,8%). Das mediane Gewicht betrug 19,2 kg, die mediane Größe war 107,2 cm und das mediane Knochenalter betrug 4,8 Jahre.

Der überwiegende Teil der Kinder hatte eine HCV-Infektion vom GT 1 (78,0%) bzw. GT 2 (14,6%), der Anteil der Patienten mit einem HCV-RNA-Wert ≥ 800.000 I.E./mL betrug 48,8%. Zu Studienbeginn betrug die mediane eGFR der Patienten 152,7 mL/min/1,73 m². Kein Kind hatte eine nachgewiesene Zirrhose.

Die meisten Patienten (97,6%) hatten sich durch eine vertikale Übertragung infiziert.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da die vorgelegte Studie G342-1143 nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, wird auf deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag nicht eingegangen.

4.3.2.3.2.2 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 4-34: 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 3	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nein	Nein	Ja	Ja	Keine Angabe ^a
a: Gemäß den Vorgaben der Dossiorvorlage in Anhang 4-F soll eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ausschließlich für RCT erfolgen. RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel							

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 Dossiorvorlage 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 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Mortalität	Morbidität SVR12	UE	Gesundheitsbezogene Lebensqualität PedsQL ^b
G342-1143 Kohorte 3	Ja ^a	Ja	Ja	Ja
a: Im Rahmen der UE b: PedsQL™ Pediatric Quality of Life Inventory V4.0 Short Form (SF15) PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel;				

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 4-36: Operationalisierung des Endpunktes SVR12 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
G342-1143 Kohorte 3	Anzahl/Anteil von Patienten mit SVR 12 Wochen nach Therapieende. SVR besteht bei Vorliegen eines HCV-RNA-Werts unterhalb der LLOQ des angewendeten Tests (COBAS® AmpliPrep®/COBAS® TaqMan®-HCV-Test v2.0; LLOQ: 15 I.E./mL). Imputationsregel: Ein fehlender HCV-RNA-Wert 12 Wochen nach Therapieende 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; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen	

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 4-37: 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 3	Keine Angabe ^a	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
<p>a: Gemäß den Vorgaben der Dossiervorlage 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; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel</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 Hepatitis C (HC) als adäquat betrachtet hat [7, 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 34 der 41 Patienten von Kohorte 3 vor, für Patienten, bei denen kein SVR12-Wert vorlag, wurde dieser imputiert; somit ist das ITT-Prinzip nicht verletzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte. In Bezug auf den Endpunkt per se liegen in der eingeschlossenen Studie somit keine relevanten verzerrenden Aspekte vor.

Bei der betrachteten Studie handelt es sich um eine nicht-randomisierte Studie ohne Kontrollarm, weshalb das Verzerrungspotenzial gemäß Dossiervorlage 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 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 3)

G342-1143 Kohorte 3	SOF/VEL (200/50 mg oder 150/37,5 mg)		
	12 Wochen		
	Gesamt (N=41)	GT 1,4,5,6 (N=33)	GT 2,3 (N=8)
SVR12			
n (%)	34 (82,9)	29 (87,9)	5 (62,5)
Quelle: GS-US-342-1143 Final Clinical Study Report, 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 Kinder von 3 bis <6 Jahren (Kohorte 3) lag der Anteil der Patienten, die 12 Wochen nach Therapieende SVR zeigten, bei 82,9%, darunter 87,9% der Patienten mit HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 sowie 62,5% der Patienten mit HCV-GT 2 oder 3. Folgende 7 Patienten erreichten SVR12 nicht:

- Abbruch aufgrund von UE: Ein Patient (3 Jahre) brach an Tag 20 die Einnahme der Studienmedikation aufgrund von vermindertem Appetit, Reizbarkeit, psychomotorischer Hyperaktivität und Ausspucken der Studienmedikation ab.
- Lost-to-follow-up: Ein Patient (3 Jahre) war lost-to-follow-up und hatte keine Untersuchungen während des Follow-up.
- Ermessen des Prüfarztes: Bei zwei Patienten (3 und 5 Jahre) wurde die Einnahme der Studienmedikation nach Ermessen des Prüfarztes abgesetzt.
- Entzug der Einwilligung der Erziehungsberechtigten: Ein Patient (4 Jahre) erhielt keine weitere Studienmedikation, da die Erziehungsberechtigten die Einwilligungserklärung zurückgenommen haben.
- Non-Compliance: Nach Non-Compliance wurde die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig von zwei Patienten (3 und 4 Jahre) beendet.

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 4-39: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
G342-1143 Kohorte 3	<p>Anzahl/Anteil der Patienten mit bestimmten UE, die während der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten.</p> <p>Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden folgende UE berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • Gesamtrate SUE • Gesamtrate 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 41 Kindern in Kohorte 3, die 12 Wochen behandelt wurden (SOF/VEL), werden also UE dargestellt, die bei mindestens 4 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 41 Kindern in Kohorte 3, die 12 Wochen behandelt wurden (SOF/VEL), werden also UE Grad ≥ 3 und SUE dargestellt, die bei mindestens 2 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 Kinder ab 6 Jahren zu SOF/VEL als UE von Interesse definiert und dargestellt wurden [45]. 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 4-40: 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 3	Keine Angabe ^a	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
<p>a: Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage in Anhang 4-F soll eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ausschließlich für RCT erfolgen.</p> <p>ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel</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 [46].

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle in die Kohorte 3 eingeschlossenen Patienten bei der Analyse der UE berücksichtigt wurden. Des Weiteren gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die den Endpunkt UE verzerren könnten.

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

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 Kinder von 3 bis <6 Jahren (Kohorte 3) 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 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 3)

G342-1143 Kohorte 3	SOF/VEL (200/50 mg oder 150/37,5 mg) 12 Wochen (N=41)
Gesamtrate UE	32 (78,0%)
Gesamtrate SUE	0
Gesamtrate Abbrüche aufgrund von UE	1 (2,4%)
Gesamtrate UE Grad ≥ 3	0
Tod	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	18 (43,9%)
Erbrechen (PT)	11 (26,8%)
Diarrhö (PT)	5 (12,2%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	9 (22,0%)
Fatigue (PT)	5 (12,2%)
Fieber (PT)	6 (14,6%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	11 (26,8%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	14 (34,1%)
Husten (PT)	6 (14,6%)
Verstopfte Nase (PT)	5 (12,2%)
Rhinorrhö (PT)	6 (14,6%)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	6 (14,6%)
Komplikationen bei der Produktanwendung (PT)	4 (9,8%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	5 (12,2%)
Erkrankungen des Gehörs und des Gleichgewichtsinns (SOC)	4 (9,8%)
Weitere UE von Interesse	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	11 (26,8%)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	3 (7,3%)
Anämie (PT)	0
Exanthem (Rash) (PT)	1 (2,4%)
Quelle: GS-US-342-1143 Final Clinical Study Report, 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; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel	

In der Population der Kinder von 3 bis <6 Jahren (Kohorte 3) trat bei 78,0% der Patienten mindestens ein UE auf. Dabei wurde kein UE als schwerwiegend oder als Grad ≥ 3 eingestuft. Ein Patient (3 Jahre) brach die Studie aufgrund von UE ab. Es gab keine Todesfälle.

Die häufigsten UE (PT, die bei mindestens 10% der Gesamtpopulation auftraten) waren Erbrechen, Diarrhö, Fatigue, Fieber, Husten, verstopfte Nase und Rhinorrhö.

Bei den UE von Interesse zeigten sich UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 26,8% der Patienten, psychiatrische Erkrankungen (SOC) bei 7,3% und Exantheme (PT) bei 2,4% der Patienten; Anämie trat bei keinem Patienten auf.

4.3.2.3.3 PedsQL – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts PedsQL – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
G342-1143 Kohorte 3	<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 (2-4 Jahre), für Eltern und junge Kinder (5-7 Jahre), Kinder (8-12 Jahre) und Jugendliche (13-18 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 (3-4 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 4-43: 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 3	Keine Angabe ^a	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

a: Gemäß den Vorgaben der Dossievirolage in Anhang 4-F soll eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ausschließlich für RCT erfolgen.
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel

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.

Bei den Kindern von 3 bis <6 Jahren (Kohorte 3) lag die Rücklaufquote hinsichtlich der Berechnung des Gesamtscores für den Eltern-Fragebogen bei insgesamt 41 Patienten zu Baseline bei 100,0%, zu Behandlungswoche 12 bei 78,0%, zum individuellen Ende der Behandlung bei 82,9% und zu Follow-up-Woche 12 bzw. Follow-up-Woche 24 bei 85,4%. Da der Kinder-Fragebogen von Kindern von 3-4 Jahren nicht ausgefüllt wurde, sind dessen Werte für die Gesamtpopulation der Kinder von 3 bis <6 Jahren nicht abschließend interpretierbar, die Ergebnisse sind in Anhang 4-G abgelegt.

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 Eltern dargestellt.

Die Werte für die Domänen physische Funktionen, emotionale Funktionen, soziale Funktionen und schulische Funktionen sowie alle Auswertungen basierend auf den Fragebögen für die Kinder sind in Anhang 4-G abgelegt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 3)

G342-1143 Kohorte 3	SOF/VEL (200/50 mg oder 150/37,5 mg) 12 Wochen (N=41)	
	N	MW (SD)
Physische Gesundheit		
Baseline	41	93,5 (15,13)
Zu Woche 12	32	94,4 (10,61)
Änderung von Baseline zu Woche 12	32	1,3 (17,60)
Zu EOT	34	94,3 (10,45)
Änderung von Baseline zu EOT	34	0,7 (17,28)
Zu FU-Woche 12	35	93,3 (19,02)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 12	35	-0,4 (15,02)
Zu FU-Woche 24	35	94,2 (7,64)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 24	35	0,5 (15,95)
Psychosoziale Gesundheit		
Baseline	41	82,9 (12,91)
Zu Woche 12	32	83,7 (14,28)
Änderung von Baseline zu Woche 12	32	1,4 (15,52)
Zu EOT	34	83,3 (14,70)
Änderung von Baseline zu EOT	34	0,9 (15,23)
Zu FU-Woche 12	35	84,7 (15,03)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 12	35	2,0 (13,63)
Zu FU-Woche 24	35	85,3 (12,71)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 24	35	2,6 (16,43)
Gesamtscore		
Baseline	41	86,5 (12,43)
Zu Woche 12	32	87,3 (11,31)
Änderung von Baseline zu Woche 12	32	1,3 (13,97)
Zu EOT	34	87,0 (11,65)
Änderung von Baseline zu EOT	34	0,8 (13,78)
Zu FU-Woche 12	35	87,7 (14,11)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 12	35	1,3 (10,91)
Zu FU-Woche 24	35	88,3 (9,79)
Änderung von Baseline zu FU-Woche 24	35	1,9 (14,26)
Quelle: GS-US-342-1143 Final Clinical Study Report, Table 15.12.1		
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		

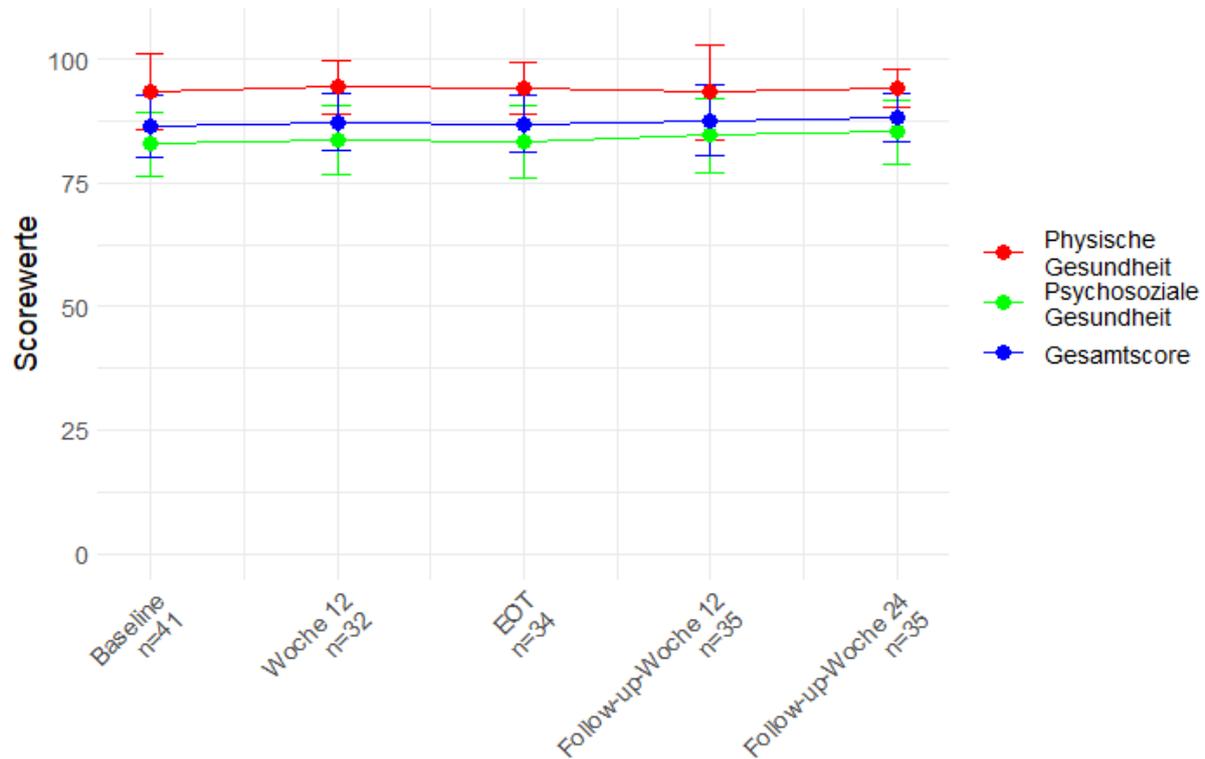


Abbildung 4: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Studie G342-1143 Kohorte 3)

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 Lebensqualität durch einen höheren Wert des von 0-100 reichenden Scores abgebildet wird.

Bei den Kindern von 3 bis <6 Jahren (Kohorte 3) zeigten sich keine Schwankungen hinsichtlich der Physischen Gesundheit, der Psychosozialen Gesundheit und des Gesamtscores hinsichtlich des Elternfragebogens des PedsQL. Insgesamt blieb die Beurteilung der Gesundheit aus Sicht der Eltern unter der Therapie mit SOF/VEL konstant.

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 Kohorte 3 a priori geplanten Subgruppenanalysen aus der Studie G342-1143 zum zbAM SOF/VEL dargestellt¹⁹. 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, Zirrhose, Behandlungsstatus und Adhärenz zum Therapieschema. Sämtliche Trennpunkte von stetigen Subgruppenmerkmalen wurden im statistischen Analyseplan präspezifiziert.

Diese hier dargestellten Subgruppenanalysen der Studie G342-1143, Kohorte 3, 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 (92,7% der 41 Patienten der Kohorte 3), jedoch in jedem Zentrum maximal 5 Patienten behandelt wurden, sind Subgruppen nach Ländern bzw. Zentren nicht sinnvoll.

Tabelle 4-45: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (G342-1143 Kohorte 3)

G342-1143 Kohorte 3	SOF/VEL (200/50 mg oder 150/37,5 mg)		
	12 Wochen		
	Gesamt (N=41)	GT 1,4,5,6 (N=33)	GT 2,3 (N=8)
Geschlecht			
Männlich	13/17 (76,5)	12/13 (92,3)	1/4 (25,0)
Weiblich	21/24 (87,5)	17/20 (85,0)	4/4 (100,0)
Abstammung			
Schwarz	3/3 (100,0)	3/3 (100,0)	0/0
Nicht-schwarz	31/37 (83,8)	26/29 (89,7)	5/8 (62,5)
Nicht angegeben	0/1 (0)	0/1 (0)	0/0
Ethnie			
Hispanisch oder latino	4/4 (100,0)	4/4 (100)	0/0
Nicht-hispanisch oder -latino	30/36 (83,3)	25/28 (89,3)	5/8 (62,5)
Nicht angegeben	0/1 (0)	0/1 (0)	0/0
Baseline HCV-RNA (kategorial)			
<800.000 I.E./mL	20/21 (95,2)	17/18 (94,4)	3/3 (100,0)
≥800.000 I.E./mL	14/20 (70,0)	12/15 (80,0)	2/5 (40,0)

¹⁹ Den Dossievorlagen entsprechend werden ausschließlich a priori geplante Subgruppenanalysen aus der Studie G342-1143 dargestellt.

G342-1143 Kohorte 3	SOF/VEL (200/50 mg oder 150/37,5 mg)		
	12 Wochen		
	n/N (%)		
	Gesamt (N=41)	GT 1,4,5,6 (N=33)	GT 2,3 (N=8)
Baseline Gewicht (kg)			
≤Median	18/21 (85,7)	15/17 (88,2)	3/4 (75,0)
>Median	16/20 (80,0)	14/16 (87,5)	2/4 (50,0)
Baseline ALT (kategorial)			
≤1,5×ULN	20/24 (83,3)	16/17 (94,1)	4/7 (57,1)
>1,5×ULN	14/17 (82,4)	13/16 (81,3)	1/1 (100,0)
IL28B-GT			
CC	7/10 (70,0)	5/7 (71,4)	2/3 (66,7)
Nicht-CC	26/30 (86,7)	24/26 (92,3)	2/4 (50,0)
CT	18/20 (90,0)	17/18 (94,4)	1/2 (50,0)
TT	8/10 (80,0)	7/8 (87,5)	1/2 (50,0)
Fehlend	1/1 (100,0)	0/0	1/1 (100,0)
Vorbehandlung			
Naiv	34/41 (82,9)	29/33 (87,9)	5/8 (62,5)
Erfahren	0/0	0/0	0/0
Ansprechen auf die vorhergehende Therapie			
Nonresponder	0/0	0/0	0/0
Relapser/Breakthrough	0/0	0/0	0/0
Unbekannt	0/0	0/0	0/0
Zirrhose			
Nein	8/10 (80,0)	8/10 (80,0)	0/0 (100,0)
Nicht bestimmt	26/31 (83,9)	21/23 (91,3)	5/8 (62,5)
Behandlungsstatus			
Studienbehandlung abgeschlossen	34/34 (100,0)	29/29 (100,0)	5/5 (100,0)
Studienbehandlung abgebrochen	0/7 (0)	0/4 (0)	0/3 (0)
Adhärenz zum Therapieschema			
<80%	0/7 (0)	0/4 (0)	0/3 (0)
≥80%	34/34 (100,0)	29/29 (100,0)	5/5 (100,0)
Quelle: GS-US-342-1143 Final Clinical Study Report, Table 15.9.6			
ALT: Alanin-Aminotransferase; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; I.E.: Internationale Einheit; IL: Interleukin; 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).

Nicht zutreffend.

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.

In der Studie G342-1143, Kohorte 3, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von SOF/VEL bei pädiatrischen Patienten mit CHC im Alter von 3 bis <6 Jahren untersucht. Die vorgelegte Studie ist eine nicht-vergleichende, offene Studie, die unabhängig von ihrer methodisch fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz ein günstiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von SOF/VEL in einer wichtigen Teilpopulation zeigt, das zu einer Zulassung durch die EMA geführt hat. Die Studie G342-1143 wurde aufgrund ihrer Relevanz hier präsentiert. Da sie jedoch nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen wird, wird auf die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise verzichtet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Da keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zur Bewertung von SOF/VEL zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion in der Population der Kinder von 3 bis <6 Jahren vorliegen, wird formal **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Die Studie G342-1143 wurde dennoch im Dossier vollumfänglich dargestellt, da die Zulassung von SOF/VEL für die Population der Kinder von 3 bis <6 Jahren mit HCV-Infektion auf dieser Studie basiert und aufgrund ihrer Relevanz für das vorliegende Anwendungsgebiet.

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 4-46: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht zutreffend.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Für pädiatrische Patienten liegen keine vergleichenden Studien vor. Aus diesem Grund wird die zu dieser Population vorliegende Zulassungsstudie dargestellt, jedoch nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

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 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹). 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.

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ 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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²²) 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 2006²³) 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

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 [7, 21-29] und ist somit nicht als Surrogatendpunkt zu betrachten.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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® Filmtabletten und befülltes Granulat im Beutel (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand der Information: Januar 2022.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. Journal of hepatology. 2018;69(2):461-511.
- [3] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection – AWMF-Register-No.: 021/012. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2018;56(7):756-838.
- [4] World Health Organisation. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis c virus infection. Version July 2018.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht 2020. URL: <http://www.gbe-bund.de/> (aufgerufen am: 23.07.2020).
- [9] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Harvoni® 33,75 mg/150 mg und 45 mg/200 mg befülltes Granulat im Beutel (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: August 2021.
- [10] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Harvoni® 90 mg/400 mg und 45 mg/200 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: August 2021.
- [11] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Sovaldi® 150 mg und 200 mg befülltes Granulat im Beutel (Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2021.
- [12] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Sovaldi® 400 mg und 200 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2021.
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Juli 2021). Stand: 28. August 2021.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [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. 20. November 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. 16. Juli 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] Fornis X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1669-79.
- [36] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 6.0. vom 5. November 2020.
- [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] 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.

- [44] 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.
- [45] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®). Chronische Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis <18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg – Modul 4A. 21. September 2020.
- [46] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 380. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 30. März 2016.
- [47] 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 ²⁴] – 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

²⁴ 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

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zbAM unter der Fragestellung, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-47, Tabelle 4-48 und Tabelle 4-49 dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) prädefinierten Kriterien selektiert.

Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	17. November 2021
Zeitsegment	1947 bis 2021, 16. November
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [47]

Tabelle 4-47 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 17. November 2021

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic hepatitis C/ or exp hepatitis non A non B/ or exp hepatitis C/	125.792
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	194.185
3	1 or 2	195.307
4	exp sofosbuvir plus velpatasvir/ or exp velpatasvir/	1.894
5	((velpatasvir* and sofosbuvir*) or (sofosbuvir* and velpatasvir*) or (VEL and SOF) or (SOF and VEL)).mp.	2.112
6	("velpatasvir*/sofosbuvir*" or "sofosbuvir*/velpatasvir*" or "VEL/SOF" or "SOF/VEL").mp.	1.019
7	(velpatasvir* or VEL or eplusa* or GS5816* or GS-5816* or 1377049-84-7).mp. or 1377049-84-7.rn.	3.223
8	4 or 5 or 6 or 7	3.223
9	3 and 8	2.112
10	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2.014.359
11	9 and 10	193

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	17. November 2021
Zeitsegment	1946 bis 2021, 16. November
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (modifiziert) [47]

Tabelle 4-48 (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. November 2021

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or exp Hepatitis C, Chronic/	67.580
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	111.457
3	1 or 2	111.457
4	((velpatasvir* and sofosbuvir*) or (sofosbuvir* and velpatasvir*) or (VEL and SOF) or (SOF and VEL)).mp.	462
5	("velpatasvir*/sofosbuvir*" or "sofosbuvir*/velpatasvir*" or "VEL/SOF" or "SOF/VEL").mp.	326
6	(velpatasvir* or VEL or eplusa* or GS5816* or GS-5816* or 1377049-84-7).mp. or 1377049-84-7.rn.	958
7	4 or 5 or 6	958
8	3 and 7	461
9	randomi#ed controlled trial.pt. or (randomi#ed or placebo).mp.	1.031.382
10	8 and 9	50

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	17. November 2021
Zeitsegment	Oktober 2021
Suchfilter	Kein Filter

Tabelle 4-49 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 17. November 2021

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C, Chronic/ or exp Hepatitis C/	3.400
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	11.303
3	1 or 2	11.303
4	((velpatasvir* and sofosbuvir*) or (sofosbuvir* and velpatasvir*) or (VEL and SOF) or (SOF and VEL)).mp.	164
5	("velpatasvir*/sofosbuvir*" or "sofosbuvir*/velpatasvir*" or "VEL/SOF" or "SOF/VEL").mp.	150
6	(velpatasvir* or VEL or eplusa* or GS5816* or GS-5816* or 1377049-84-7).mp.	262
7	4 or 5 or 6	262
8	3 and 7	178

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Die Suche nach registrierten Studien mit dem zbAM SOF/VEL erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) prädefinierten Kriterien selektiert.

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	17. November 2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND Velpatasvir OR Epclusa OR GS-5816 OR GS5816 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	108

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17. November 2021
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	27

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	17. November 2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Velpatasvir OR Epclusa OR GS-5816 OR GS5816 OR 1377049-84-7 OR SOF/VEL [Intervention]
Treffer	172 Treffer aus 137 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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Tabelle 4-50 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge (Anhang 4-D)	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-4)
ClinicalTrials.gov	108	(Laufende Nr. 1-108)	0
EU-CTR	27	(Laufende Nr. 109-135)	0
WHO-ICTRP	137	(Laufende Nr. 136-272)	0
Summe	$\Sigma=272$	$\Sigma=272$	$\Sigma=0$

Tabelle 4-51 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01457755	Gilead Sustained Virologic Response (SVR) Registry. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457768	A1 Falsche Population
(3)	NCT01740791	Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Velpatasvir in Participants With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909804	A1 Falsche Population
(8)	NCT02002767	Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Velpatasvir in Participants With Normal Renal Function and Severe Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057003	A1 Falsche Population
(10)	NCT02064049	Surveillance and Treatment of Prisoners With Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064049	A1 Falsche Population
(11)	NCT02185794	Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Voxilaprevir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201940	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02378961	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. 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. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02510300	A5 Falscher Studientyp
(26)	NCT02533427	Study to Evaluate Effect of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination on the Pharmacokinetics of a Representative Hormonal Contraceptive Medication, Norgestimate/Ethinyl Estradiol. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625909	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. 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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781571	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02822794	A1 Falsche Population
(41)	NCT02825212	Efficacy of All-Oral Anti-Viral Therapy for Symptomatic Hepatitis C Virus Infection-Related Cryoglobulinemia. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825212	A1 Falsche Population
(42)	NCT02836925	Ledipasvir+Sofosbuvir and Sofosbuvir+Velpatasvir for Pts With Indolent Bcell Lymphoma Associated With HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836925	A1 Falsche Population
(43)	NCT02938013	deLIVER: Direct Acting Antiviral Effects on the Liver. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938013	A1 Falsche Population
(44)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994056	A1 Falsche Population
(45)	NCT02996682	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir ± Ribavirin for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection and Decompensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996682	A1 Falsche Population
(46)	NCT03018353	Curing HCV in Incarcerated Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018353	A1 Falsche Population
(47)	NCT03022981	Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in Adolescents and Children With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022981	A5 Falscher Studientyp
(48)	NCT03032666	Sofosbuvir/Ledipasvir for Hepatitis C Genotype 1-6 in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia: An Open Label Trial. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032666	A1 Falsche Population
(49)	NCT03036852	Sofosbuvir/Velpatasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Are on Dialysis for End Stage Renal Disease. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036852	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(50)	NCT03057847	Sofosbuvir/Velpatasvir in Postpartum Women With Opioid Use Disorder and Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057847	A1 Falsche Population
(51)	NCT03074331	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03074331	A1 Falsche Population
(52)	NCT03086044	Transplanting Hepatitis C Positive Thoracic Organs. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086044	A1 Falsche Population
(53)	NCT03112044	Lung Transplant HCV, Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112044	A1 Falsche Population
(54)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118843	A1 Falsche Population
(55)	NCT03164902	Digimeds to Optimize Adherence in Patients With Hepatitis C and Increased Risk for Nonadherence. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164902	A1 Falsche Population
(56)	NCT03207399	Lung Transplantation in Chronic HCV Infection With Post Transplant EPCLUSA Treatment. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207399	A1 Falsche Population
(57)	NCT03208127	DAA Treatment in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208127	A1 Falsche Population
(58)	NCT03222531	Expanding the Pool in Orthotopic Heart Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03222531	A1 Falsche Population
(59)	NCT03235154	A Pilot Study of Treating HCV at a Psychiatrist-staffed Outpatient Addiction Clinic. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235154	A1 Falsche Population
(60)	NCT03249194	Hepatitis C Virus Donor Positive Kidney Transplantation for Hepatitis C Virus Negative Recipients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249194	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(61)	NCT03250910	Generic VEL/SOF With or Without RBV for HIV/HCV Coinfected Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03250910	A1 Falsche Population
(62)	NCT03313414	HCV Post-Exposure Prophylaxis for Health Care Workers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313414	A1 Falsche Population
(63)	NCT03377478	Expanding the Pool in Lung Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03377478	A1 Falsche Population
(64)	NCT03383419	Transplant of Redeemed Organs by Judicious Administration of New Direct-Acting Antivirals for Hepatitis-C Heart Recipients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03383419	A1 Falsche Population
(65)	NCT03389061	Bioequivalence Study of Crushed Sofosbuvir/Velpatasvir Compared to the Whole Tablet. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389061	A1 Falsche Population
(66)	NCT03423641	An Observational Study of the Safety of Direct-acting Antivirals in Patients With Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423641	A1 Falsche Population
(67)	NCT03483987	Re-treatment of HCV Following DAA Failure. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03483987	A1 Falsche Population
(68)	NCT03492112	A TEst and Treat Intervention aMong Current People Who Inject Drugs With HCV Attending Needle and Syringe PrOgrams. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492112	A1 Falsche Population
(69)	NCT03501550	Study of CDI-31244 in Combination With Sofosbuvir (SOF) and Velpatasvir (VEL). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03501550	A1 Falsche Population
(70)	NCT03512210	Monitoring SOF/VEL in Treatment Naïve, HCV Participants With Active Infection. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512210	A1 Falsche Population
(71)	NCT03513393	Influence of Cola on the Absorption of the HCV Agent Velpatasvir in Combination With PPI Omeprazole.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513393	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(72)	NCT03520660	People With CHC Who Achieved a Sustained Virological Response Following Therapy With Direct Acting Antiviral Agents. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520660	A1 Falsche Population
(73)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549312	A1 Falsche Population
(74)	NCT03570112	Transmission of Chronic Hepatitis C in Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570112	A1 Falsche Population
(75)	NCT03579576	Simplified Antiviral Treatment Strategy for Hepatitis C in Myanmar. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579576	A1 Falsche Population
(76)	NCT03619837	Prevention of De Novo HCV With Antiviral HCV Therapy Post-Liver and Post-Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619837	A1 Falsche Population
(77)	NCT03625687	Pan-genotypic Direct Acting Antiviral Therapy in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Lung Transplant. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625687	A1 Falsche Population
(78)	NCT03627546	HCV Seek, Test and Rapid Treatment for Young PWID. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627546	A1 Falsche Population
(79)	NCT03702218	Hepatitis C Positive Donor Into Hepatitis C Negative Recipients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702218	A1 Falsche Population
(80)	NCT03724149	Transplanting Hepatitis C Lungs Into Negative Lung Recipients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724149	A1 Falsche Population
(81)	NCT03776760	Strategies for Hepatitis C Testing and Treatment in Aboriginal Communities That Lead to Elimination. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776760	A1 Falsche Population
(82)	NCT03801707	Utilization of Hepatitis C Positive Kidneys in Negative Recipients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801707	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(83)	NCT03809533	The Use of Hepatitis C Positive Kidneys in Hepatitis C Negative Kidney Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809533	A1 Falsche Population
(84)	NCT03818308	Trial for the Treatment of Acute Hepatitis C for 8 Weeks With Sofosbuvir/Velpatasvir. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818308	A1 Falsche Population
(85)	NCT03819322	The Use of Hepatitis C Positive Livers in Hepatitis C Negative Liver Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03819322	A1 Falsche Population
(86)	NCT03820258	Study to Investigate 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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820258	A2 Falsche Intervention
(87)	NCT03823911	Cardiovascular Disease in HIV and Hepatitis C: Risk Outcomes After Hepatitis C Eradication. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823911	A1 Falsche Population
(88)	NCT03887637	Real-world Effectiveness and Safety of Treatment With DAAs in Patients With CHC(Chronic Hepatitis C). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03887637	A1 Falsche Population
(89)	NCT03888729	Simplifying HCV Treatment in Rwanda for Elsewhere in the Developing World: Pangenotypic and Retreatment Study (SHARED3). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03888729	A1 Falsche Population
(90)	NCT03891550	Micro-elimination of Hepatitis C Virus Infection in Uremics. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03891550	A1 Falsche Population
(91)	NCT03949764	The Kentucky Viral Hepatitis Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03949764	A1 Falsche Population
(92)	NCT03981445	Integrated HIV Prevention and HCV Care for PWID. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03981445	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(93)	NCT03987503	The No One Waits Study: Acceptability and Feasibility of Community-based Point-of-diagnosis HCV Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03987503	A1 Falsche Population
(94)	NCT04039698	Monitoring of Hepatitis C Treatment Using Telemedicine - a Clinical Trial in Public Health System in Brazil. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04039698	A1 Falsche Population
(95)	NCT04047680	eGFR Evolution in HCV Patients Receiving SOF-based or SOF-free DAAs. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04047680	A1 Falsche Population
(96)	NCT04075916	A Trial of Transplanting Hepatitis C Kidneys Into Hepatitis C-Negative Kidney Recipients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04075916	A1 Falsche Population
(97)	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. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04112303	A1 Falsche Population
(98)	NCT04211909	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) Fixed-Dose Combination (FDC) and Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) FDC for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211909	A1 Falsche Population
(99)	NCT04382404	Treatment of Chronic Hepatitis C During Pregnancy With Sofosbuvir/Velpatasvir. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04382404	A1 Falsche Population
(100)	NCT04653818	HCV Related Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Directly Acting Antivirals: A Randomized Controlled Trial. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04653818	A1 Falsche Population
(101)	NCT04662138	Safety and Efficacy of Different Antiviral Regimens for Hepatitis C Virus Relapse. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04662138	A1 Falsche Population
(102)	NCT04664894	Direct Acting Anti-Viral's In Chronic HCV Patients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04664894	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(103)	NCT04695769	Combined Ribavirin With Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in Retreatment of Chronic Hepatitis C Non-responders. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04695769	A1 Falsche Population
(104)	NCT04948801	SOF/VEL+RBV: Efficacy and Safety in GT 3 and 6 HCV Patients. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04948801	A1 Falsche Population
(105)	NCT04952207	Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for the Treatment of Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04952207	A1 Falsche Population
(106)	NCT04997564	The Efficacy and Safety of 12-week SOF/VEL Regimen Combined With Prophylactic Use of TAF for Treatment-naïve Genotype 1-6 HCV/HBV Co-infection Adult Patients With or Without Compensated Cirrhosis in China. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04997564	A1 Falsche Population
(107)	NCT05016609	Same-visit Hepatitis C Testing and Treatment (The QuickStart Study). ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05016609	A1 Falsche Population
(108)	NCT05092074	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) for Patients With Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05092074	A1 Falsche Population
EU-CTR			
(109)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002446-23	A5 Keine RCT
(110)	2020-003879-18	Treatment of chronic hepatitis C in children aged 6 – 18 years using a pangenotypic direct-acting antiviral (sofosbuvir/velpatasvir). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003879-18	A1 Falsche Population
(111)	2016-003941-27	Bioequivalence study of CRUshed Sofosbuvir/velpAtasvir compareD to the whole tablet (CRUSADE-1)/Hep-NED004. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003941-27	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(112)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003625-42	A1 Falsche Population
(113)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003474-27	A1 Falsche Population
(114)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004044-37	A1 Falsche Population
(115)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003001-42	A1 Falsche Population
(116)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000416-15	A1 Falsche Population
(117)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	A1 Falsche Population
(118)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(119)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003460-36	A1 Falsche Population
(120)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002996-12	A1 Falsche Population
(121)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003167-10	A1 Falsche Population
(122)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A1 Falsche Population
(123)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004674-42	A5 Keine RCT
(124)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003066-10	A1 Falsche Population
(125)	2015-004830-81	A multicenter study to evaluate the anti-viral activity of an interferon-free treatment with ledipasvir/sofosbuvir (G1 and G4) and sofosbuvir/velpatasvir (G2 and G3) for patients with hepatitis C v [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004830-81	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(126)	2017-001024-21	innovative model for the eradication of HCV in a population at high risk of irregular immigrants and low-income refugees. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001024-21	#N/A
(127)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000480-87	A2 Falsche Intervention
(128)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000599-87	A1 Falsche Population
(129)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003455-21	A1 Falsche Population
(130)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000179-98	A1 Falsche Population
(131)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001249-26	A1 Falsche Population
(132)	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 Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000417-73	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(133)	2015-001956-31	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001956-31	A1 Falsche Population
(134)	2014-003898-42	An Open Label Study of Sofosbuvir/GS-5816 Fixed-Dose Combination in Subjects with Chronic HCV Infection. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003898-42	A1 Falsche Population
(135)	2018-003640-23	USE OF HEPATITIS C+ DONORS FOR SOLID ORGAN TRANSPLANTATION IN A GEOGRAPHICAL AREA WITH HCV+ ENDEMIC INFECTION AND WITH A LOW-RATE CADAVERIC ORGAN DONOR AVAILABILITY. A PHASE II OPEN, MONOCENTRIC CL [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003640-23	a1 Falsche Population
WHO-ICTRP			
(136)	ACTRN12618001939280	Sofosbuvir/Velpatasvir and Mental Health Impact in people with Lived Experience and Hepatitis C infection - SMILE-C Trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001939280	A1 Falsche Population
(137)	ACTRN12619000054112	A study of therapy for hepatitis C in pregnancy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000054112	A1 Falsche Population
(138)	ChiCTR1800020246	Study for Antiviral Therapy of Patients Co-infected with HIV and HCV. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800020246	A1 Falsche Population
(139)	ChiCTR1900027793	Two direct antiviral drugs in the clinical effect of reverse c liver fibrosis multicenter prospectie cohort study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900027793	A1 Falsche Population
(140)	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 mutli-center,prospective, single-arm, open-label trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033390	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(141)	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. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/007798	A1 Falsche Population
(142)	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. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/08/015359	A1 Falsche Population
(143)	CTRI/2019/04/018385	Improvement of Mood and Cognition in patients with chronic hepatitis C infection after specific treatment for HCV. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018385	A1 Falsche Population
(144)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000945-19-DE	A1 Falsche Population
(145)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000946-39-DE	A1 Falsche Population
(146)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001682-27-GB	A1 Falsche Population
(147)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001683-35-DE	A1 Falsche Population
(148)	EUCTR2014-003898-42-DE	A trial looking at the treatment of SOF/GS-5816 in patients with hepatitis C infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003898-42-DE	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(149)	EUCTR2015-000178-36-GB	The purpose of this study to evaluate how effective, safe and tolerable SOF/GS-5816 is when taken for 12 weeks by people infected with HCV and who are recent injection drug users. For the purpose of this study anyone who has injected drugs in the previous 24 weeks is considered to be a recent injection drug user. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000178-36-GB	A1 Falsche Population
(150)	EUCTR2015-001956-31-DK	Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001956-31-DK	A1 Falsche Population
(151)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002996-12-GB	A1 Falsche Population
(152)	EUCTR2015-003001-42-SE	A trial looking at the treatment of Sofosbuvir/Velpatasvir in patients with hepatitis C infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003001-42-SE	A1 Falsche Population
(153)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003167-10-DE	A1 Falsche Population
(154)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003455-21-DE	A1 Falsche Population
(155)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003460-36-DE	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(156)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004243-39-GB	A1 Falsche Population
(157)	EUCTR2015-004830-81-IT	A multicenter study to evaluate the anti-viral activity of an interferon-free treatment with ledipasvir/sofosbuvir (G1 and G4) and sofosbuvir/velpatasvir (G2 and G3) for patients with hepatitis C virus-associated indolent B-cell lymphomas. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004830-81-IT	A1 Falsche Population
(158)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000416-15-GB	A1 Falsche Population
(159)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000417-73-ES	A1 Falsche Population
(160)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000599-87-GB	A1 Falsche Population
(161)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002446-23-GB	A5 Keine RCT
(162)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003625-42-GB	A1 Falsche Population
(163)	EUCTR2016-003941-27-NL	Epclusa blood concentrations after crushing the tablet compared to the whole tablet. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003941-27-NL	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(164)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000179-98-GB	A1 Falsche Population
(165)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000480-87-DE	A2 Falsche Intervention
(166)	EUCTR2018-000480-87-GB	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000480-87-GB	A2 Falsche Intervention
(167)	EUCTR2018-003474-27-DE	Multicenter trial for the treatment of acute Hepatitis C with Sofosbuvir/Velpatasvir. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003474-27-DE	A1 Falsche Population
(168)	EUCTR2018-003640-23-IT	PHASE II CLINICAL STUDY ON THE USE OF HCV+ DONORS FOR SOLID ORGAN TRANSPLANTATION. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003640-23-IT	A1 Falsche Population
(169)	EUCTR2020-003879-18-PL	Treatment of chronic hepatitis C in children aged 6 – 18 years using a direct-acting antiviral (sofosbuvir/velpatasvir) acting against all HCV genotypes. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003879-18-PL	A1 Falsche Population
(170)	IRCT20130812014333N145	Comparative assessment of the efficacy and safety of add ontreatment with “Sofosbuvir standard of care therapeutic regimenVelpatasvir” to “standard of caretherapeutic regimen” in patients with COVID-19. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130812014333N145	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(171)	IRCT20170614034526N4	Efficacy & Safety of Velpatasvir-Sofosbuvir combination in treatment of Hepatitis-C patients of Pakistan, Phase-IV Interventional Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170614034526N4	A1 Falsche Population
(172)	ISRCTN16857338	Selecting treatment duration based on early response to Epclusa in patients with type 3 hepatitis C virus infection – is longer therapy worthwhile?. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16857338	A1 Falsche Population
(173)	ISRCTN61522291	VIETNarms: a multi-arm trial of HCV treatment strategies in Vietnam. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN61522291	A1 Falsche Population
(174)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035511	A1 Falsche Population
(175)	JPRN-UMIN000035625	Efficacy and safety of sofosbuvir/belpatasvir combination tablets for patients infected with pan-genotypic hepatitis C virus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035625	A1 Falsche Population
(176)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035711	A1 Falsche Population
(177)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035713	A1 Falsche Population
(178)	JPRN-UMIN000038587	Efficacy and safety of Sofosbuvir / Velpatasvir combination therapy for type C decompensated cirrhosis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038587	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(179)	JPRN-UMIN000040609	Relationship between sofosbuvir + velpatasvir + ribavirin combination therapy and drug resistance mutation for DAA treatment failure cases. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040609	A1 Falsche Population
(180)	NCT01740791	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-5816 in Subjects With Chronic HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01740791	A1 Falsche Population
(181)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01817985	A1 Falsche Population
(182)	NCT01826981	Efficacy and Safety of Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection in Participants With Chronic Genotype 1, 2, 3, or 6 HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01826981	A1 Falsche Population
(183)	NCT01858766	Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-Naive Adults With Chronic HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01858766	A1 Falsche Population
(184)	NCT01909804	Safety and Efficacy of Sofosbuvir Plus Velpatasvir With or Without Ribavirin in Treatment-experienced Subjects With Chronic HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01909804	A1 Falsche Population
(185)	NCT02002767	Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Velpatasvir in Participants With Normal Renal Function and Severe Renal Impairment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02002767	A1 Falsche Population
(186)	NCT02064049	Surveillance and Treatment of Prisoners With Hepatitis C. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064049	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(187)	NCT02185794	Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Voxilaprevir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02185794	A1 Falsche Population
(188)	NCT02201901	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV Infection and Child-Pugh Class B Cirrhosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02201901	A1 Falsche Population
(189)	NCT02201940	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02201940	A1 Falsche Population
(190)	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02201953	A1 Falsche Population
(191)	NCT02202980	Efficacy and Safety of Oral Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202980	A1 Falsche Population
(192)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0220998	A1 Falsche Population
(193)	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. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292706	A1 Falsche Population
(194)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02300103	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(195)	NCT02333292	Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02333292	A1 Falsche Population
(196)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336139	A1 Falsche Population
(197)	NCT02346721	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346721	A1 Falsche Population
(198)	NCT02378935	Safety and Efficacy of Voxilaprevir Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02378935	A1 Falsche Population
(199)	NCT02378961	Safety and Efficacy of Voxilaprevir Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Non-Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02378961	A1 Falsche Population
(200)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02468648	A1 Falsche Population
(201)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02480712	A1 Falsche Population
(202)	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. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02510300	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(203)	NCT02533427	Study to Evaluate Effect of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination on the Pharmacokinetics of a Representative Hormonal Contraceptive Medication, Norgestimate/Ethinyl Estradiol. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02533427	A1 Falsche Population
(204)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02536313	A1 Falsche Population
(205)	NCT02607735	Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in Adults With Chronic HCV Infection Who Have Previously Received Treatment With Direct-Acting Antiviral Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607735	A1 Falsche Population
(206)	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607800	A1 Falsche Population
(207)	NCT02625909	Randomised Study of Interferon-free Treatment for Recently Acquired Hepatitis C in PWID and People With HIV Coinfection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625909	A1 Falsche Population
(208)	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639247	A1 Falsche Population
(209)	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639338	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(210)	NCT02657694	Reviewing DAA Efficacy Managing Patient Treatment In Online Neighbourhoods. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657694	A1 Falsche Population
(211)	NCT02671500	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic HCV. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02671500	A1 Falsche Population
(212)	NCT02722837	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02722837	A1 Falsche Population
(213)	NCT02728206	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in HCV-Infected Adults Who Are Undergoing Liver Transplantation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02728206	A1 Falsche Population
(214)	NCT02745535	Safety, Tolerability and Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Subjects With Previous DAA Experience. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02745535	A1 Falsche Population
(215)	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02781558	A1 Falsche Population
(216)	NCT02781571	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Have Received a Liver Transplant. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02781571	A1 Falsche Population
(217)	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. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02822794	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(218)	NCT02836925	Ledipasvir+Sofosbuvir and Sofosbuvir+Velpatasvir for Pts With Indolent Bcell Lymphoma Associated With HCV Infection. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02836925	A1 Falsche Population
(219)	NCT02938013	deLIVER: Direct Acting Antiviral Effects on the Liver. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02938013	A1 Falsche Population
(220)	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02994056	A1 Falsche Population
(221)	NCT02996682	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir ± Ribavirin for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection and Decompensated Cirrhosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02996682	A1 Falsche Population
(222)	NCT03018353	Curing HCV in Incarcerated Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03018353	A1 Falsche Population
(223)	NCT03022981	Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in Adolescents and Children With Chronic HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03022981	A5 Falscher Studientyp
(224)	NCT03032666	Sofosbuvir/Ledipasvir for Hepatitis C Genotype 1-6 in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia: An Open Label Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03032666	A1 Falsche Population
(225)	NCT03036852	Sofosbuvir/Velpatasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Are on Dialysis for End Stage Renal Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03036852	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(226)	NCT03057847	Sofosbuvir/Velpatasvir in Postpartum Women With Opioid Use Disorder and Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03057847	A1 Falsche Population
(227)	NCT03074331	Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03074331	A1 Falsche Population
(228)	NCT03086044	Transplanting Hepatitis C Positive Thoracic Organs. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03086044	A1 Falsche Population
(229)	NCT03112044	Lung Transplant HCV, Pilot Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112044	A1 Falsche Population
(230)	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03118843	A1 Falsche Population
(231)	NCT03207399	Lung Transplantation in Chronic HCV Infection With Post Transplant EPCLUSA Treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03207399	A1 Falsche Population
(232)	NCT03222531	Expanding the Pool in Orthotopic Heart Transplantation. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03222531	A1 Falsche Population
(233)	NCT03235154	A Pilot Study of Treating HCV at a Psychiatrist-staffed Outpatient Addiction Clinic. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235154	A1 Falsche Population
(234)	NCT03249194	Hepatitis C Virus Donor Positive Kidney Transplantation for Hepatitis C Virus Negative Recipients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03249194	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(235)	NCT03250910	Generic VEL/SOF With or Without RBV for HIV/HCV Coinfected Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03250910	A1 Falsche Population
(236)	NCT03313414	HCV Post-Exposure Prophylaxis for Health Care Workers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313414	A1 Falsche Population
(237)	NCT03377478	Expanding the Pool in Lung Transplantation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03377478	A1 Falsche Population
(238)	NCT03383419	Transplant of Redeemed Organs by Judicious Administration of New Direct-Acting Antivirals for Hepatitis-C Heart Recipients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03383419	A1 Falsche Population
(239)	NCT03389061	Bioequivalence Study of Crushed Sofosbuvir/Velpatasvir Compared to the Whole Tablet. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03389061	A1 Falsche Population
(240)	NCT03492112	A TESt and Treat Intervention aMong Current People Who Inject Drugs With HCV Attending Needle and Syringe Programs. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492112	A1 Falsche Population
(241)	NCT03501550	Study of CDI-31244 in Combination With Sofosbuvir (SOF) and Velpatasvir (VEL). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03501550	A1 Falsche Population
(242)	NCT03512210	Monitoring SOF/VEL in Treatment Naïve, HCV Participants With Active Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512210	A1 Falsche Population
(243)	NCT03513393	Influence of Cola on the Absorption of the HCV Agent Velpatasvir in Combination With PPI Omeprazole. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03513393	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(244)	NCT03520660	People With CHC Who Achieved a Sustained Virological Response Following Therapy With Direct Acting Antiviral Agents. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03520660	A1 Falsche Population
(245)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549312	A1 Falsche Population
(246)	NCT03570112	Transmission of Chronic Hepatitis C in Pregnancy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03570112	A1 Falsche Population
(247)	NCT03579576	Simplified Antiviral Treatment Strategy for Hepatitis C in Myanmar. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03579576	A1 Falsche Population
(248)	NCT03619837	Prevention of De Novo HCV With Antiviral HCV Therapy Post-Liver and Post-Kidney Transplant. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03619837	A1 Falsche Population
(249)	NCT03625687	Pan-genotypic Direct Acting Antiviral Therapy in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Lung Transplant. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625687	A1 Falsche Population
(250)	NCT03627546	HCV Seek, Test and Rapid Treatment for Young PWID. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03627546	A1 Falsche Population
(251)	NCT03724149	Transplanting Hepatitis C Lungs Into Negative Lung Recipients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03724149	A1 Falsche Population
(252)	NCT03801707	Utilization of Hepatitis C Positive Kidneys in Negative Recipients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03801707	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(253)	NCT03809533	The Use of Hepatitis C Positive Kidneys in Hepatitis C Negative Kidney Transplant Recipients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809533	A1 Falsche Population
(254)	NCT03819322	The Use of Hepatitis C Positive Livers in Hepatitis C Negative Liver Transplant Recipients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03819322	A1 Falsche Population
(255)	NCT03820258	Study to Investigate 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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03820258	A2 Falsche Intervention
(256)	NCT03888729	Simplifying HCV Treatment in Rwanda for Elsewhere in the Developing World: Pangenotypic and Retreatment Study (SHARED3). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03888729	A1 Falsche Population
(257)	NCT03891550	Micro-elimination of Hepatitis C Virus Infection in Uremics. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891550	A1 Falsche Population
(258)	NCT03949764	The Kentucky Viral Hepatitis Treatment Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03949764	A1 Falsche Population
(259)	NCT03987503	The No One Waits Study: Acceptability and Feasibility of Community-based Point-of-diagnosis HCV Treatment Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03987503	A1 Falsche Population
(260)	NCT04039698	Monitoring of Hepatitis C Treatment Using Telemedicine - a Clinical Trial in Public Health System in Brazil. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04039698	A1 Falsche Population
(261)	NCT04047680	eGFR Evolution in HCV Patients Receiving SOF-based or SOF-free DAAs. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04047680	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(262)	NCT04075916	A Trial of Transplanting Hepatitis C Kidneys Into Hepatitis C-Negative Kidney Recipients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04075916	A1 Falsche Population
(263)	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. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04112303	A1 Falsche Population
(264)	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: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04211909	A1 Falsche Population
(265)	NCT04382404	Treatment of Chronic Hepatitis C During Pregnancy With Sofosbuvir/Velpatasvir. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04382404	A1 Falsche Population
(266)	NCT04653818	HCV Related Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Directly Acting Antivirals: A Randomized Controlled Trial. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04653818	A1 Falsche Population
(267)	NCT04948801	SOF/VEL+RBV: Efficacy and Safety in GT 3 and 6 HCV Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04948801	A1 Falsche Population
(268)	NCT04997564	The Efficacy and Safety of 12-week SOF/VEL Regimen Combined With Prophylactic Use of TAF for Treatment-naïve Genotype 1-6 HCV/HBV Co-infection Adult Patients With or Without Compensated Cirrhosis in China. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04997564	A1 Falsche Population
(269)	NCT05016609	Same-visit Hepatitis C Testing and Treatment (The QuickStart Study). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05016609	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(270)	TCTR20171115002	Test and Treat HIV and Viral Hepatitis for People Who Use Drugs and Their Partners in Thailand: The C-Free Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20171115002	A1 Falsche Population
(271)	TCTR20200224004	Factor affecting length of stay more than 6 hour in emergency department. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200224004	A1 Falsche Population
(272)	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. 2021. [Zugriffsdatum: 17.11.2021]. 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

Nicht zutreffend.

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 4-52 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 4-52 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-52 (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: <ul style="list-style-type: none"> - Therapienaiv: niemals einem zugelassenen oder experimentellen HCV-spezifischen DAA-Wirkstoff oder einer vorherigen HCV-Behandlung mit IFN oder RBV ausgesetzt. - Therapieerfahren: vorheriges Therapieversagen oder Unverträglichkeit einer Behandlung mit IFN \pmRBV und mit oder ohne Proteaseinhibitor, die mindestens 8 Wochen vor dem ersten Tag abgeschlossen wurde. - IFN-intolerant: 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 mit heterosexuellem Geschlechtsverkehr 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: <ul style="list-style-type: none"> - 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: <ul style="list-style-type: none"> - Schwerwiegende kardiovaskuläre, pulmonale oder neurologische Erkrankungen. - Nachweis eines gastrointestinalen Malabsorptionssyndroms. - Organ- oder Knochenmarktransplantation. - Psychiatrischer Krankenhausaufenthalt, Suizidversuch und/oder eine Behinderung als Folge einer 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	28 Studienzentren in den USA, Italien, Großbritannien und Belgien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Kohorte 3 (3 bis <6 Jahre):</p> <p><u>PK-Lead-in-Phase:</u> Teilnehmer ≥ 17 kg erhalten SOF/VEL 200/50 mg als Granulat einmal täglich für 7 Tage. Teilnehmer <17 kg erhalten SOF/VEL 150/37,5 mg als Granulat ebenfalls einmal täglich für 7 Tage.</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> Teilnehmer, die die PK-Lead-in-Phase abgeschlossen haben, werden unverzüglich in die Behandlungsphase eingeschrieben. Teilnehmer ≥ 17 kg erhalten SOF/VEL 200/50 mg als Granulat einmal täglich für 12 Wochen. Teilnehmer <17 kg erhalten SOF/VEL 150/37,5 mg als Granulat ebenfalls 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></p> <p>PK-Lead-in-Phase: Ermittlung von steady-state PK, AUC_{tau} von VEL, SOF und SOF-Metabolit GS 331007.</p> <p>Behandlungsphase: Beurteilung aller UE mit Fokus auf UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>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> <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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 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 Schmeckhaftigkeit.
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 Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
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, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	a. Nicht zutreffend b. Kohorte 3 (3 bis <12 Jahre): 41 c. Kohorte 3 (3 bis <12 Jahre): 41

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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 3 (3 bis <6 Jahre): 7 Patienten mussten die Behandlung vorzeitig abbrechen aufgrund von UE (1 Person), Lost-to-Follow-up (1 Person), Ermessen des Prüfarztes (2 Personen), Non-Compliance (2 Personen) und Entzug der Einwilligung der Erziehungsberechtigten (1 Person).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 26. Januar 2017 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 26. Februar 2020 Data cut: 01. Mai 2020
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; AUC_{tau}: Area Under the Plasma/Serum Concentration versus Time Curve Over the Dosing Interval; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; 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.

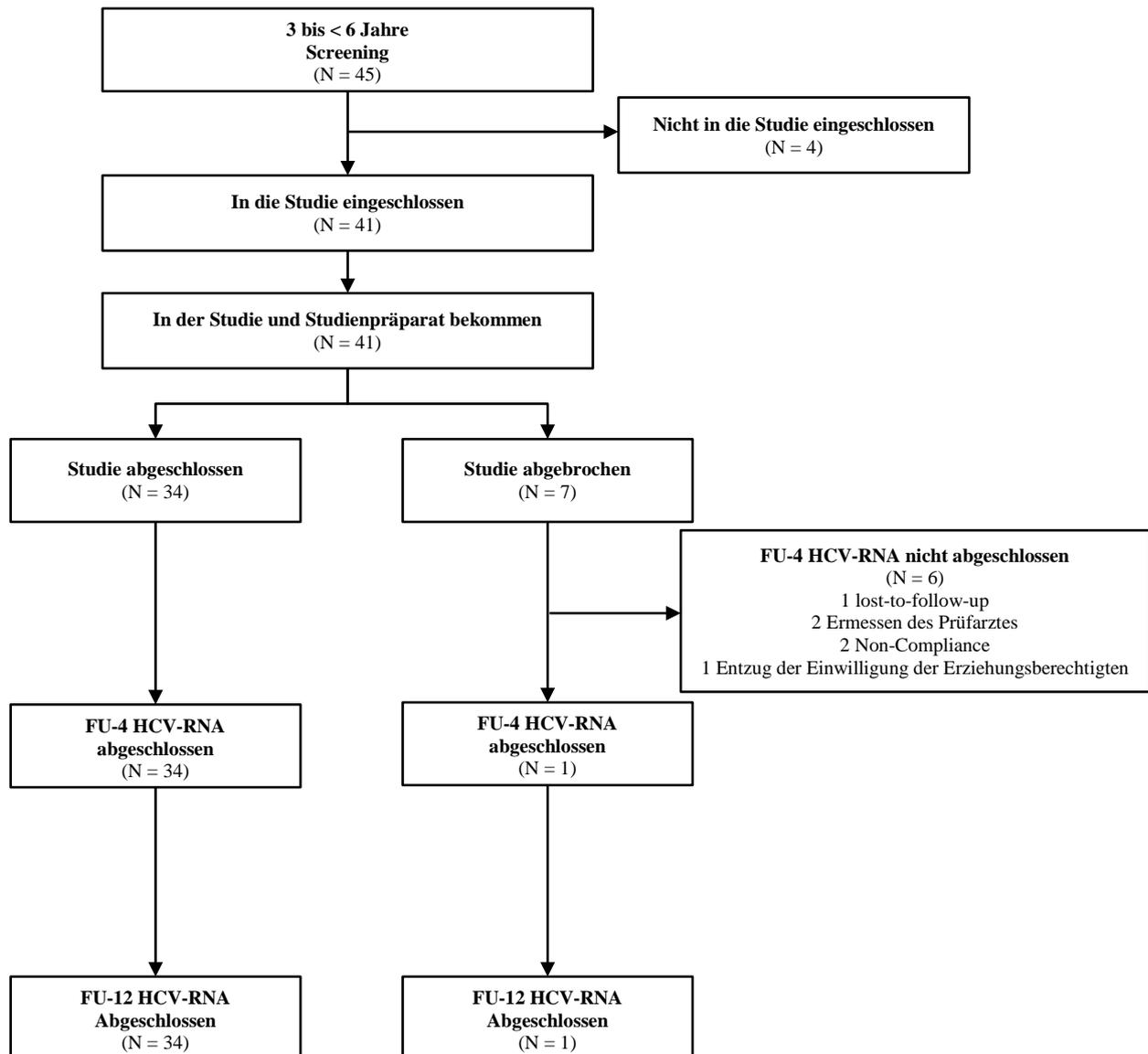


Abbildung 5: Flow-Chart zur Darstellung des Patientenflusses für die Studie G342-1143 Kohorte 3

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 4-53 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie G342-1143

Studie: GS-US-342-1143 Kohorte 3

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of 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 in der Indikation HC als adäquat betrachtet hat. Der Endpunkt wurde in der betrachteten Studie durch eine objektive Messung bestimmt, weshalb eine Verzerrung trotz des offenen Studiendesigns nicht anzunehmen ist. Eine Messung der SVR12 liegt für 34 der 41 Patienten von Kohorte 3 vor, für Patienten, bei denen kein SVR12-Wert vorlag, wurde dieser imputiert; somit ist das ITT-Prinzip nicht

verletzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte. In Bezug auf den Endpunkt per se liegen in der eingeschlossenen Studie somit keine relevanten verzerrenden Aspekte vor.

Bei der betrachteten Studie handelt es sich um eine nicht-randomisierte Studie ohne Kontroll-arm, 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 nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

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

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 Kinder von 3 bis <6 Jahren (Kohorte 3) insgesamt dargestellt und auf eine zusätzliche Darstellung getrennt nach HCV-GT verzichtet.

Endpunkt: PedsQL**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Es handelte sich um eine offene Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie 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.

Bei den Kindern von 3 bis <6 Jahren (Kohorte 3) lag die Rücklaufquote hinsichtlich der Berechnung des Gesamtscores für den Eltern-Fragebogen bei insgesamt 41 Patienten zu Baseline bei 100,0%, zu Behandlungswoche 12 bei 78,0%, zum individuellen Ende der Behandlung bei 82,9% und zu Follow-up-Woche 12 bzw. Follow-up-Woche 24 bei 85,4%.

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: endpunktübergreifend; 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)	164
Anhang 4-G2: Weitere Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet)	186

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

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

Page 1 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)	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

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

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

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

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

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

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

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

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

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