

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

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 4 A

*Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen ab einem Alter
von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht
von mindestens 30 kg*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik.....	19
4.2.1 Fragestellung.....	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	24
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	35
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	36
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	43
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	44
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	45
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	46
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	49
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	49
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	50
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	54
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	54
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	56
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	59
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	60
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	60
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	64
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	67

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	67
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	67
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	67
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	68
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	68
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	71
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	71
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	71
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	71
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	72
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	74
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	74
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	74
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	81
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	91
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	102
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	102
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	102
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	104
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	107
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	108
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	108
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	108
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	109
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	109
4.6	Referenzliste.....	110
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	116
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	123
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	127
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	129
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	148
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	155
	Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen	169

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht zu den zu betrachtenden Teilpopulationen und den zVT	23
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von SOF/VEL/VOX zur zVT bei DAA-naiven Jugendlichen (Teilpopulationen 1a und 1b) sowie DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Jugendlichen (Teilpopulation 2a) (RCT).....	25
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von SOF/VEL/VOX zur zVT bei DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen (Teilpopulation 2b) (RCT)	28
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von SOF/VEL/VOX zur zVT bei DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen (Teilpopulation 2b) (nicht-randomisierte Studien).....	30
Tabelle 4-5: Übersicht zu den zu betrachtenden Teilpopulationen und den zVT	32
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	63
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	66
Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	66

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	68
Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	69
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	69
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	69
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	70
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	72
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	72
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	73
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	73
Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	76
Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zbAM.....	79
Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-34: Studienpool – Studien mit dem zbAM	81
Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-38: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	91
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts SVR12 – weitere Untersuchungen	92
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SVR12 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-43: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen	94

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts PedsQL – weitere Untersuchungen	98
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PedsQL in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-49: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	108
Tabelle 4-50 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 28. Juli 2021	117
Tabelle 4-51 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis heute: 28. Juli 2021	118
Tabelle 4-52 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 28. Juli 2021	119
Tabelle 4-53 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 28. Juli 2021	120
Tabelle 4-54 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis heute: 28. Juli 2021	121
Tabelle 4-55 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 28. Juli 2021	122
Tabelle 4-56 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – DAA-naive und DAA-erfahrene Jugendliche.....	129
Tabelle 4-57: (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – DAA-naive und DAA-erfahrene Jugendliche.....	129
Tabelle 4-58 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche.....	139
Tabelle 4-59: (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM –DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche	139
Tabelle 4-60 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G367-1175	149
Tabelle 4-61 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	156

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM SOF/VEL/VOX bei Jugendlichen	53
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM SOF/VEL/VOX bei Jugendlichen	78
Abbildung 5: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM	101
Abbildung 6: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie G367-1175	154

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC _{tau}	Area Under the Plasma/Serum Concentration versus Time Curve Over the Dosing Interval
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CHC	Chronische Hepatitis C
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)
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EASL	European Association for the Study of the Liver
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EOT	Ende der Behandlung (End of Treatment)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GLE	Glecaprevir
GT	Genotyp
HAV	Hepatitis A-Virus
HBV	Hepatitis B-Virus
HC	Hepatitis C
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus

Abkürzung	Bedeutung
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
I.E.	Internationale Einheit
i.v.	Intravenös
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IEC	Unabhängige Ethikkommission
IFN	Interferon
IL	Interleukin
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
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten
n	Anzahl der Patienten mit (mindestens einem) Ereignis
NI	Nukleosid-Inhibitor
NIS	Nicht-interventionelle Studien
NS	Nichtstruktur-Protein
PedsQL™	Pediatric Quality of Life Inventory™
PEG-IFN	Peginterferon alfa
PIB	Pibrentasvir
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RAV	Resistenz-assoziierte Variante
RBV	Ribavirin

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomized Controlled Trial
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
SF	Short Form
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
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
VOX	Voxilaprevir
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/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

Die Fragestellung, die im vorliegenden Dossier untersucht wird, ergibt sich aus der Erweiterung der Zulassung von SOF/VEL/VOX auf Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg. SOF/VEL/VOX wird bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 30 kg zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)¹.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs am 24. Juni 2021 (Beratungsanforderung 2021-B-110) wurde folgende zVT für Jugendliche mit chronischer Hepatitis C (CHC) von 12 bis <18 Jahren vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt:

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

Aus der Festlegung der zVT durch den G-BA ergeben sich für die Population der Jugendlichen entsprechend dem GT zwei Teilpopulationen (1a und 1b).

Aus Gründen der Vollständigkeit wird innerhalb der Zielpopulation die Teilpopulation der direkt antiviral wirkenden Substanz (DAA)-erfahrenen Patienten nach Versagen einer DAA-haltigen Therapie zusätzlich betrachtet, insbesondere da SOF/VEL/VOX primär als Salvage-Regime für eben diese Patientengruppen entwickelt wurde, auch wenn davon auszugehen ist, dass es sich hier nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung handelt. Während für Patienten nach Versagen einer Nichtstruktur-Protein (NS)5A-Inhibitor-freien Therapie zugelassene Optionen für die Re-Therapie zur Verfügung stehen, gibt es für die Re-Therapie von Patienten nach Versagen einer NS5A-haltigen Therapie nur unzureichende klinische Evidenz und die therapeutischen Optionen sind limitiert, respektive gibt es derzeit keine zugelassene Therapieoption für DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche mit CHC von 12 bis <18 Jahren. Entsprechend der Vorbehandlung und der damit verbleibenden Therapieoptionen wird für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Jugendlichen (2a) die zVT LDV/SOF oder GLE/PIB herangezogen, für die Teilpopulation der DAA-

¹ SOF/VEL/VOX bei Erwachsenen wurde nach der in 2017 erfolgten Zulassung im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-300), so dass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg umfasst.

erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen (2b) die zVT beobachtendes Abwarten (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX in den Teilpopulationen der DAA-naiven und der DAA-erfahrenen Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren wird nach verfügbaren randomisierten kontrollierten Studien (RCT) gesucht, da diese die höchste Evidenzstufe und somit die höchste Ergebnissicherheit aufweisen. Ist kein direkter Vergleich mit der zVT möglich und können keine adjustierten indirekten Vergleiche durchgeführt werden, wird 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/VOX im Vergleich zu anderen DAA-basierten Regimen hier keinesfalls zu erwarten sind. Für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren wird eine Suche nach weiteren Studien mit geringerem Evidenzgrad durchgeführt.

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-367-1175, im Folgenden als G367-1175 bezeichnet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

- Population: Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit einer chronischen HCV-Infektion unabhängig vom HCV-GT
- Intervention: SOF/VEL/VOX gemäß Fachinformation
- Vergleichstherapie:
 - DAA-naive Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren:
 - Patienten mit einer HCV-GT 1-, 4-, 5- oder 6-Infektion: LDV/SOF oder GLE/PIB
 - Patienten mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion: SOF+RBV oder GLE/PIB
 - DAA-erfahrene Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren:
 - NS5A-naiv: LDV/SOF oder GLE/PIB
 - NS5A-erfahren: Beobachtendes Abwarten

- Endpunkte: Mortalität, Morbidität (z. B. SVR12), UE, HRQoL
- Studientyp: RCT und nicht-randomisierte, interventionelle, prospektive Studien
- Studiendauer: ≥ 20 Wochen (mindestens 8 Wochen Behandlung sowie 12 Wochen Nachbeobachtung)
- Publikationstyp: Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht

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

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

G367-1175

Die Studie G367-1175 ist eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende, offene, multizentrische klinische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von SOF/VEL/VOX bei Jugendlichen mit CHC. Jugendliche erhielten zulassungsgemäß einmal täglich SOF/VEL/VOX in einer Fixdosiskombination von 400/100/100 mg, verabreicht als Tablette. Bei DAA-naiven Patienten ohne Zirrhose betrug die Behandlungsdauer 8 Wochen, bei DAA-naiven Patienten mit kompensierter Zirrhose sowie bei DAA-erfahrenen Patienten betrug die Behandlungsdauer 12 Wochen. Alle Patienten wogen mehr als 30 kg und wurden somit zulassungsgemäß behandelt.

Der Großteil der Patienten war therapienaiv (76%); 24% der Patienten waren therapieerfahren mit einer Kombination aus (Peg-)Interferon (IFN)+RBV, wobei eine therapieerfahrene Patientin bereits zweimal auf diese Therapiekombination nicht angesprochen hat. In die Studie wurden keine DAA-erfahrenen Patienten eingeschlossen.

Somit liegen für die in der Fragestellung 4.2.1 definierten Teilpopulationen 1a und 1b der DAA-naiven Jugendlichen mit HCV-GT 1, 4-6 sowie HCV-GT 2 oder 3 Daten vor. Für die Teilpopulationen 2a und 2b der DAA-erfahrenen, NS5A-naiven sowie der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen unabhängig vom HCV-GT liegen keine Daten vor.

Endpunkt: SVR12

Alle 21 Patienten der Studie G367-1175 zeigten 12 Wochen nach Therapieende SVR.

Endpunkt: UE

Bei 71,4% der Patienten trat mindestens ein UE auf. Bei einer Patientin (4,8%) lag eine Hypertonie vor, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) und als Grad 2 eingestuft wurde. Es gab keine UE vom Grad ≥ 3 , keine Abbrüche aufgrund von UE und keine Todesfälle.

Die häufigsten UE (Preferred Terms (PT), die bei mindestens 10% der Gesamtpopulation auftraten) waren Kopfschmerzen, Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhö, Fatigue, Rhinitis, Asthenie, Schwindel und Husten.

Bei den UE von Interesse zeigten sich Ereignisse aus der Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 5 Patienten (23,8%). Es traten keine psychiatrischen Erkrankungen (SOC), keine Anämien (PT) und keine Exantheme auf.

Endpunkt: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Es zeigten sich nur marginale Schwankungen hinsichtlich der Physischen Gesundheit, der Psychosozialen Gesundheit und des Gesamtscores. Insgesamt blieb die Beurteilung der Gesundheit aus Sicht der Patienten unter der Therapie mit SOF/VEL/VOX konstant.

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

Zu dem zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) SOF/VEL/VOX wird die Studie G367-1175 vorgelegt, in der Pharmakokinetik (PK), Wirksamkeit und Sicherheit von SOF/VEL/VOX bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren mit CHC untersucht wird.

Wie bei Studien mit Kindern und Jugendlichen üblich, wurde die Studie G367-1175 nicht-vergleichend durchgeführt, entsprechend waren direkt vergleichende Studien mit der zVT nicht verfügbar, ebenso konnten wegen fehlender Brückenkompaktoren keine adjustierten direkten Vergleiche nach Bucher et al. durchgeführt werden. Somit werden im Rahmen dieses Dossiers die Endpunkte SVR12, UE und HRQoL nicht-vergleichend dargestellt.

DAA-naive Jugendliche (Teilpopulationen 1a und 1b) sowie DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche (Teilpopulation 2a)

Für DAA-naive Jugendliche mit einer HCV-GT 1-, 4-, 5- oder 6-Infektion (Teilpopulation 1a) legte der G-BA die zVT LDV/SOF oder GLE/PIB fest; für DAA-naive Jugendliche mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion (Teilpopulation 1b) SOF+RBV oder GLE/PIB.

Patienten können nach Versagen einer NS5A-Inhibitor-freien Therapie re-therapiert werden, dementsprechend ergibt sich für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Jugendlichen unabhängig vom HCV-GT (Teilpopulation 2a) die zVT LDV/SOF oder GLE/PIB.

Auf Grundlage der für diese Teilpopulationen bewertungsrelevanten Studie G367-1175 kann eine Überlegenheit von SOF/VEL/VOX gegenüber diesen zVT nicht gezeigt werden (siehe Abschnitt 4.4.2). Somit wird für DAA-naive und DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche (Teilpopulationen 1a, 1b und 2a) kein Zusatznutzen abgeleitet.

DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche (Teilpopulation 2b)

Derzeit gibt es keine zugelassene Therapieoption für DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche mit CHC von 12 bis <18 Jahren (Teilpopulation 2b). DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Erwachsene ab 18 Jahren mit CHC können derzeit nur mit SOF/VEL+RBV für 24 Wochen und SOF/VEL/VOX zulassungsgemäß behandelt werden, lediglich für SOF/VEL/VOX stehen klinische Daten zur Verfügung, die die Wirksamkeit und Sicherheit in dieser besonderen Patientenpopulation betrachten. Somit ergibt sich für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen (Teilpopulation 2b) die zVT beobachtendes Abwarten, diese können dann ab einem Alter von 18 Jahren adäquat behandelt werden. Ohne eine antivirale Therapie ist eine Viruselimination nicht zu erwarten, zumal eine spontane Viruselimination nach dem 4. Lebensjahr nach vertikaler Ansteckung (der wesentliche Infektionsweg bei Kindern und Jugendlichen) äußerst unwahrscheinlich ist. Dies bestätigt auch der G-BA im Verfahren zu LDV/SOF und SOF bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren; hier hat der G-BA mit folgender Begründung einen Zusatznutzen von LDV/SOF und SOF im Vergleich zu der ebenfalls nicht antiviral wirksamen zVT Best Supportive Care (BSC) festgestellt: „In Anbetracht der gewonnenen Erkenntnisse der bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation chronische Hepatitis C ist nicht davon auszugehen, dass mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ähnlich hohe Ansprechraten erreicht werden. Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit ein Zusatznutzen in der adoleszenten Population gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, [...]“. Ungeachtet der nicht verfügbaren direkt oder indirekt vergleichenden Evidenz aus RCT ist die Studie G367-1175 in der hier vorliegenden besonderen Fallkonstellation einer nicht antiviral wirksamen zVT somit geeignet, einen Zusatznutzen zu zeigen.

Daten von erwachsenen DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten zeigten eine hohe Ansprechrate und eine gute Verträglichkeit von SOF/VEL/VOX in dieser Population, die hinsichtlich Behandlungsdauer und Dosierung vergleichbar ist. Da somit ein sehr gut verträgliches zbAM mit einer nahezu 100%igen Heilungsrate mit einer nicht antiviral wirksamen zVT verglichen wird, kann aufgrund der oben beschriebenen Ausnahmesituation im vorliegenden Verfahren somit für DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche von 12 bis <18 Jahren mit CHC unabhängig vom HCV-GT (Teilpopulation 2b) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

SOF/VEL/VOX wurde am 26. Juli 2017 von der Europäischen Kommission für die Behandlung der CHC (alle GT) bei Erwachsenen zugelassen. Im entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren hat der G-BA mit Beschluss vom 15. Februar 2018 für DAA-naive Patienten im Vergleich zu den zVT LDV/SOF (HCV-GT 1, 4, 5 und 6) und SOF+RBV oder SOF/VEL (HCV-GT 2 und 3) keinen Zusatznutzen festgestellt. Für DAA-erfahrene Patienten

gilt der Zusatznutzen im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie² ebenfalls als nicht belegt.

In nationalen und internationalen Leitlinien wird das pangenotypische Therapieregime SOF/VEL/VOX für therapieerfahrene und therapie-naive Erwachsene empfohlen, unabhängig vom HCV-GT, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, sowohl für die Erst- als auch die Re-Therapie. Seit der Zulassungserweiterung vom 16. September 2021 steht das pangenotypische SOF/VEL/VOX nun auch Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg zur Verfügung.

DAA-naive Jugendliche (Teilpopulationen 1a und 1b) sowie DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche (Teilpopulation 2a)

Für diese Populationen stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. DAA-naive Jugendliche mit HCV-GT 1-, 4-, 5- oder 6-Infektion (Teilpopulation 1a) können zulassungsgemäß mit einer Therapie mit LDV/SOF behandelt werden, für die der G-BA mit Beschluss vom 15. Februar 2018 einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für therapie-naive und therapieerfahrene Patienten vergeben hat. Für DAA-naive Jugendliche mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion (Teilpopulation 1b) steht SOF (in Kombination mit RBV) zur Verfügung, auch hierfür wurde vom G-BA mit Beschluss vom 5. April 2018 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vergeben. Mit GLE/PIB und SOF/VEL wurden im März 2019 und im August 2020 weitere DAA-Wirkstoffkombination im Anwendungsgebiet der jugendlichen Patienten von 12 bis <18 Jahren in Europa zugelassen. Ein Zusatznutzen gegenüber den zVT LDV/SOF, respektive LDV/SOF oder GLE/PIB (HCV-GT 1, 4, 5 oder 6) und SOF+RBV, respektive SOF+RBV oder GLE/PIB (HCV-GT 2 oder 3) galt für den G-BA als nicht belegt.

DAA-erfahrene, NS5A-naive Patienten (Teilpopulation 2a) können nach Versagen der NS5A-Inhibitor-freien Therapie mit LDV/SOF oder GLE/PIB re-therapiert werden.

Die Einführung der DAA hat die Therapie der CHC auch bei Jugendlichen drastisch verbessert – so reichen die Heilungsraten unter DAA-basierten Regimen bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit bis an die 100%; dabei werden DAA-naive Jugendliche mit SOF/VEL/VOX standardmäßig lediglich 8 Wochen behandelt. Die bereits bewerteten DAA SOF, LDV/SOF, SOF/VEL und GLE/PIB weisen bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit mit SVR-Raten, die durchweg bei weit über 95% bis hin zu 100% liegen, eine extrem gute und daher im Grunde kaum verbesserbare virologische Wirksamkeit auf.

SOF/VEL/VOX ist mit den verfügbaren Optionen hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit und Therapiedauer durchaus vergleichbar und weist als pangenotypisches Regime zudem Vorteile in der Handhabung auf (keine GT-Bestimmung notwendig). Tatsächliche nutzenbewertungsrelevante Unterschiede im Sinne von statistisch signifikanten Vorteilen für

² Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie v. a. bei Protease-Inhibitoren sind zu berücksichtigen.

SOF/VEL/VOX bei klinischen Endpunkten im Vergleich zur jeweiligen zVT (SOF, LDV/SOF und GLE/PIB) sind in der Teilpopulation der Jugendlichen jedoch nicht zu erwarten.

Aufgrund der bereits vorhandenen Therapieoptionen für DAA-naive und DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche mit CHC von 12 bis <18 Jahren wird für diese Patientenpopulation im vorliegenden Nutzendossier für SOF/VEL/VOX im Vergleich zur den jeweiligen zVT kein Zusatznutzen abgeleitet.

DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche (Teilpopulation 2b)

Zwar wurden in die für dieses Nutzendossier relevanten Studie G367-1175 keine DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen eingeschlossen, allerdings kann für diese Teilpopulation ein Zusatznutzen für SOF/VEL/VOX aufgrund der hier vorliegenden besonderen Fallkonstellation abgeleitet werden, auch wenn davon auszugehen ist, dass es sich bei den DAA-erfahrenen Patienten nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung handelt.

Grundsätzlich ist die Re-Therapie nach Versagen einer NS5A-freien Vortherapie klinisch eher unproblematisch, während die Re-Therapie nach Versagen von NS5A-Inhibitoren mit Resistenz-assoziierten Varianten (RAV) nach wie vor problematisch ist und vor folgendem Hintergrund eine große Herausforderung darstellt. So kann die Wirksamkeit von DAA aufgrund von unter Therapie selektierten RAV des HCV bei der Re-Therapie beeinträchtigt sein. RAV können nach Therapieversagen bei 80-90% der Patienten nachgewiesen werden, wobei die Dauer der Nachweisbarkeit je nach Substanzklasse variiert: Resistenzen gegen den nukleotidischen NS5B-Polymerase-Inhibitor SOF weisen eine kurze Halbwertszeit auf und sind zudem aufgrund der erheblich beeinträchtigten Fitness der Virusmutanten generell sehr selten; Resistenzen gegen den nicht-nukleosidischen NS5B-Polymerase-Inhibitor Dasabuvir sind in 50% der Fälle nach einem Jahr noch nachweisbar. Während die Nachweisbarkeit von Resistenzen gegen Protease-Inhibitoren von wenigen Monaten bis zu einem Jahr reicht, persistieren die bei Therapieversagen auf einen NS5A-Inhibitor selektierten RAV zumeist über Jahre. Des Weiteren zeigt sich in der Klasse der NS5A-Inhibitoren eine ausgeprägte Kreuzresistenz gegen andere NS5A-Inhibitoren; von besonderer klinischer Relevanz ist dies insbesondere auch vor dem Hintergrund der Tatsache, dass alle für die Ersttherapie empfohlenen und initial eingesetzten Standardtherapieregime einen NS5A-Inhibitor enthalten und daher bei den allermeisten Patienten mit DAA-Versagen ein Versagen unter einer NS5A-Inhibitor-haltigen Therapie vorliegt.

Die klinische Evidenz zur Wiederbehandlung bei DAA-Versagen ist generell begrenzt und die therapeutischen Optionen sind limitiert. Grundsätzlich nicht empfehlenswert ist sowohl gemäß der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) als auch gemäß der aktuellen European Association for the Study of the Liver (EASL)-Leitlinie eine Wiederholung des eingesetzten DAA-Therapieregimes ohne Beachtung von viralen Resistenzen. Für erwachsene Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Versagen auf eine vorherige DAA-Therapie wird eine Therapie für 12 Wochen mit dem seit Juli 2017 für Erwachsene zugelassenen SOF/VEL/VOX empfohlen. Speziell für DAA-

erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es aktuell keine zugelassenen Re-Therapieoptionen. Somit ergibt sich für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen die zVT beobachtendes Abwarten, diese können dann ab einem Alter von 18 Jahren adäquat behandelt werden. Ohne eine antivirale Therapie ist eine Viruselimination nicht zu erwarten, zumal eine spontane Viruselimination nach dem 4. Lebensjahr nach vertikaler Ansteckung (der wesentliche Infektionsweg bei Kindern und Jugendlichen) äußerst unwahrscheinlich ist. Dies bestätigt auch der G-BA im Verfahren zu LDV/SOF und SOF bei Jugendlichen mit CHC im Alter von 12 bis <18 Jahren; hier hat der G-BA mit folgender Begründung einen Zusatznutzen von LDV/SOF und SOF im Vergleich zu der ebenfalls nicht antiviral wirksamen zVT BSC festgestellt: „In Anbetracht der gewonnenen Erkenntnisse der bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation chronische Hepatitis C ist nicht davon auszugehen, dass mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ähnlich hohe Ansprechraten erreicht werden. Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit ein Zusatznutzen in der adoleszenten Population gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, [...]“.

Mit der Erweiterung der Zulassung des pangenotypischen Therapieregimes SOF/VEL/VOX können nun jedoch bei sehr guter Verträglichkeit und einer kurzen Therapiedauer von nur 8-12 Wochen alle Jugendlichen mit CHC von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg, unabhängig vom HCV-GT und vom Versagen einer vorherigen (DAA-, respektive NS5A-haltigen) Therapie behandelt werden.

Daten von erwachsenen DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten zeigten eine hohe Ansprechrate von SOF/VEL/VOX (SVR12 von 96,3% bei insgesamt 273 untersuchten Patienten) und eine gute Verträglichkeit (SUE bei 1,8% und Therapieabbruch aufgrund von UE bei 0,4% der Patienten sowie keine Todesfälle bei insgesamt 273 untersuchten Patienten) in dieser Population, die hinsichtlich Behandlungsdauer und Dosierung mit der Population der Jugendlichen vergleichbar ist. Da somit ein sehr gut verträgliches zbAM mit einer nahezu 100%igen Heilungsrate mit einer nicht antiviral wirksamen zVT verglichen wird, kann aufgrund der oben beschriebenen Ausnahmesituation im vorliegenden Verfahren somit für DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche mit CHC von 12 bis <18 Jahren unabhängig vom HCV-GT (Teilpopulation 2b) ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** abgeleitet werden. Da kein direkter Vergleich von SOF/VEL/VOX mit der zVT beobachtendes Abwarten verfügbar ist, kann der Zusatznutzen **nicht quantifiziert** werden.

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/VOX im Vergleich zur zVT.

Die Fragestellung, die im vorliegenden Dossier untersucht wird, ergibt sich aus der Erweiterung der Zulassung von SOF/VEL/VOX auf Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg. SOF/VEL/VOX wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 30 kg³ angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation) [2].

³ Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes [1] haben Jugendliche von 12 bis unter 13 Jahren ein durchschnittliches Körpergewicht von 47,1 kg, in der Studie GS-US-367-1175 betrug das Mindestgewicht bei Jugendlichen 38,2 kg. Es wird im Folgenden davon ausgegangen, dass Jugendliche von 12 Jahren mehr als 30 kg wiegen.

Die erstmalige Zulassung von SOF/VEL/VOX für die Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) durch die Europäische Kommission erfolgte am 26. Juli 2017.

Zum Zeitpunkt der im vorliegenden Dossier untersuchten Zulassungserweiterung ist SOF/VEL/VOX zugelassen bei DAA-naiven und DAA-vorbehandelten Erwachsenen mit einer CHC aller Genotypen ohne oder mit kompensierter Zirrhose; für Patienten mit dekomensierter Zirrhose ist SOF/VEL/VOX nicht zugelassen [2].

SOF/VEL/VOX wurde primär für DAA-erfahrene und dabei insbesondere Patienten nach NS5A-Vortherapie als pangenotypisches Salvage-Regime entwickelt, um diese, aufgrund des breiten Einsatzes von NS5A-Inhibitoren im Versorgungskontext hochrelevante therapeutische Lücke zu schließen [3].

Patientenpopulation

Aus der Festlegung der zVT durch den G-BA ergeben sich die folgenden Teilpopulationen [4]:

- Jugendliche mit CHC von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-GT 1, 4-6-Infektion
- Jugendliche mit CHC von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-GT 2 oder 3-Infektion

Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Art der initialen DAA-Behandlung die Re-Therapie determiniert: Während für Patienten nach Versagen einer NS5A-Inhibitor-freien Therapie zugelassene Optionen für die Re-Therapie zur Verfügung stehen, gibt es für die Re-Therapie von Patienten nach Versagen einer NS5A-haltigen Therapie nur unzureichende klinische Evidenz und die therapeutischen Optionen sind limitiert, respektive gibt es derzeit keine zugelassene Therapieoption für DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche mit CHC von 12 bis <18 Jahren [5, 6]. Vor diesem Hintergrund besteht die Population der DAA-erfahrenen Jugendlichen aus zwei Teilpopulationen mit unterschiedlichen Therapieoptionen – während für die DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Jugendlichen zugelassene Optionen für eine Re-Therapie zur Verfügung stehen, gibt es für die DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen keine zugelassene Therapieoption. Auch wenn davon auszugehen ist, dass es sich hier nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung handelt (dies entspricht auch der Auffassung des G-BA; [4]), werden hier aus Gründen der Vollständigkeit die Teilpopulationen der DAA-naiven und der DAA-erfahrenen Jugendlichen – getrennt nach NS5A-naiv und erfahren – ergänzend betrachtet, insbesondere da SOF/VEL/VOX primär als Salvage-Regime für eben diese Patientengruppen entwickelt wurde.

Entsprechend der Zulassungen der verfügbaren Therapieoptionen ergeben sich somit die Teilpopulationen wie folgt:

1. DAA-naive Jugendliche mit CHC von 12 bis <18 Jahren
 - a) mit einer HCV-GT 1, 4-6-Infektion
 - b) mit einer HCV-GT 2 oder 3-Infektion
2. DAA-erfahrene Jugendliche mit CHC von 12 bis <18 Jahren

- a) NS5A-naiv, unabhängig vom HCV-GT
- b) NS5A-erfahren, unabhängig vom HCV-GT

Nachfolgend werden die Jugendlichen, die DAA-erfahren sind, aber nicht mit einem NS5A-Inhibitor vorbehandelt sind, als DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche bezeichnet und Jugendliche, die DAA-erfahren sind und mit einem NS5A-Inhibitor vorbehandelt sind, als DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche.

Die zu betrachtende Population umfasst Jugendliche ohne oder mit kompensierter Zirrhose einschließlich Jugendliche mit einer Humanes Immundefizienzvirus (HIV)-Koinfektion [2]. 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 [5, 7-9]. 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 [10] und schloss auch in anderen Verfahren HCV/HIV-koinfizierte Patienten mit in die Bewertung ein [10-12]. Des Weiteren wird im Folgenden auf den Verweis der gemäß Fachinformation weiteren zu beachtenden Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 verzichtet.

Intervention

Im Rahmen dieses Dossiers soll der Nutzen und Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX, bestehend aus dem NS5B-Polymerase-Inhibitor SOF, dem NS5A-Inhibitor VEL und dem NS3/NS4A-Inhibitor VOX, bei Jugendlichen mit CHC von 12 bis <18 Jahren bewertet werden [2].

Zulassungsgemäß erhalten Jugendliche einmal täglich eine Tablette mit SOF/VEL/VOX 400/100/100 mg⁴. Gemäß Fachinformation sind folgende Behandlungsdauern empfohlen:

- DAA-naive Jugendliche ohne Zirrhose: 8 Wochen
- DAA-naive Jugendliche mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen; 8 Wochen können bei HCV-GT 3-Jugendliche in Erwägung gezogen werden
- DAA-erfahrene Jugendliche ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen

⁴ Entsprechend der Zulassung kann anstelle der Gabe von einmal täglich einer Tablette SOF/VEL/VOX 400/100/100 mg auch die Gabe von einmal täglich zwei Tabletten SOF/VEL/VOX 200/50/50 mg erfolgen. Da es für die Gabe von zwei anstelle einer Tablette jedoch keine Rationale gibt, wird davon ausgegangen, dass die Behandlung regelhaft mit der Gabe von einmal täglich einer Tablette SOF/VEL/VOX 400/100/100 mg durchgeführt wird.

zVT

Im Rahmen des Beratungsgesprächs am 24. Juni 2021 (Beratungsanforderung 2021-B-110) wurden folgende zVT für Jugendliche mit CHC von 12 bis <18 Jahren vom G-BA festgelegt [4]:

- HCV-GT 1, 4-6: LDV/SOF oder GLE/PIB
- HCV-GT 2- oder 3: LDV+RBV oder GLE/PIB

Der Festlegung des G-BA wird grundsätzlich gefolgt. Ergänzend wird, wie bereits beschrieben, aus Gründen der Vollständigkeit innerhalb der Zielpopulation die Teilpopulation der DAA-erfahrenen Patienten zusätzlich betrachtet, insbesondere da SOF/VEL/VOX primär als Salvage-Regime für eben diese Patientengruppen entwickelt wurde, auch wenn davon auszugehen ist, dass es sich hier nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung handelt [4].

Aufgrund der unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten nach Versagen einer DAA-haltigen Therapie muss diese Teilpopulation der DAA-erfahrenen Patienten nochmals unterteilt werden:

Patienten können nach Versagen einer NS5A-Inhibitor-freien Therapie re-therapiert werden, dementsprechend ergibt sich für diese Teilpopulation die zVT LDV/SOF oder GLE/PIB⁵.

Für die Re-Therapie von Patienten nach Versagen einer NS5A-haltigen Therapie gibt es hingegen nur unzureichende klinische Evidenz und die therapeutischen Optionen sind limitiert [5, 6], derzeit gibt es keine zugelassene Therapieoption für DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche mit CHC von 12 bis <18 Jahren. DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Erwachsene ab 18 Jahren mit CHC können derzeit nur mit SOF/VEL+RBV für 24 Wochen und SOF/VEL/VOX zulassungsgemäß behandelt werden, lediglich für SOF/VEL/VOX stehen klinische Daten zur Verfügung, die die Wirksamkeit und Sicherheit in dieser besonderen Patientenpopulation betrachten [13]. Somit ergibt sich für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen die zVT beobachtendes Abwarten, diese können dann ab einem Alter von 18 Jahren adäquat behandelt werden.

Tabelle 4-1 zeigt eine Übersicht der in diesem Dossiers betrachteten Teilpopulationen und der jeweiligen zVT.

⁵ DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche können zulassungsgemäß nur mit SOF+RBV±Peginterferon alfa (PEG-IFN) vorbehandelt sein. Für diese Patienten kommt entsprechend der vom G-BA festgelegten zVT eine Re-Therapie mit LDV/SOF oder GLE/PIB in Frage.

Tabelle 4-1: Übersicht zu den zu betrachtenden Teilpopulationen und den zVT

	Population	zVT
1	DAA-naive Jugendliche von 12 bis <18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion	
1a	<ul style="list-style-type: none"> HCV-GT 1, 4-6 	LDV/SOF GLE/PIB
1b	<ul style="list-style-type: none"> HCV-GT 2 oder 3^a 	SOF+RBV GLE/PIB
2	DAA-erfahrene Jugendliche von 12 bis <18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion	
2a	<ul style="list-style-type: none"> NS5A-naiv, unabhängig vom HCV-GT^b 	LDV/SOF GLE/PIB
2b	<ul style="list-style-type: none"> NS5A-erfahren, unabhängig vom HCV-GT 	Beobachtendes Abwarten
<p>a: LDV/SOF+RBV ist auch für Jugendliche mit HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung zugelassen. Therapienaive Jugendliche mit einer HCV-GT 3-Infektion ohne Zirrhose sind von der Zulassung nicht umfasst.</p> <p>b: DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche können zulassungsgemäß nur mit SOF+RBV±PEG-IFN vorbehandelt sein. Für diese Patienten kommt entsprechend der vom G-BA festgelegten zVT eine Re-Therapie mit LDV/SOF oder GLE/PIB in Frage.</p> <p>DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLE: Glecaprevir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; PEG-IFN: Peginterferon alfa; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Eine weitere Differenzierung der Teilpopulationen der Jugendlichen (Zirrhosestatus, Nieren-/Lebertransplantation) ergibt sich nicht.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte werden untersucht:

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

Studientypen

DAA-naive Jugendliche (Teilpopulationen 1a und 1b) sowie DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche (Teilpopulation 2a)

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX wird nach verfügbaren RCT gesucht, da diese die höchste Evidenzstufe und somit die höchste Ergebnissicherheit aufweisen. Ist kein direkter Vergleich mit der zVT möglich und können keine adjustierten indirekten Vergleiche durchgeführt werden, wird für die Teilpopulationen 1a und 1b der DAA-naiven Jugendlichen sowie für die Teilpopulation 2a der DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Jugendlichen 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/VOX im Vergleich zu anderen DAA-basierten Regimen hier keinesfalls zu erwarten sind.

Für die Teilpopulation der DAA-naiven und der DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Jugendlichen ergibt sich die folgende Fragestellung:

Welche Wahrscheinlichkeit und welches Ausmaß eines Nutzens und Zusatznutzens besteht für SOF/VEL/VOX bei DAA-naiven sowie bei DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren mit einer CHC unabhängig vom HCV-GT?

DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche (Teilpopulation 2b)

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

Entsprechend ergibt sich für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen die folgende Fragestellung:

Welche Wahrscheinlichkeit und welches Ausmaß eines Nutzens und Zusatznutzens besteht für SOF/VEL/VOX bei DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren mit einer CHC unabhängig vom HCV-GT?

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Gemäß den im vorherigen Abschnitt 4.2.1 definierten Komponenten der Fragestellung zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX wird zunächst nach RCT gesucht, die die folgenden Kriterien erfüllen (siehe Tabelle 4-2, Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4).

DAA-naive Jugendliche (Teilpopulationen 1a und 1b) sowie DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche (Teilpopulation 2a)

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von SOF/VEL/VOX zur zVT bei DAA-naiven Jugendlichen (Teilpopulationen 1a und 1b) sowie DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Jugendlichen (Teilpopulation 2a) (RCT)

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit einer chronischen HCV-Infektion <ul style="list-style-type: none"> • DAA-naiv oder • DAA-erfahren, NS5A-naiv • Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose 	1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne HCV-Infektion • Akute HCV-Infektion • Erwachsene (≥18 Jahre) • Kinder (<12 Jahre) • Dekompensierte Zirrhose • DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Patienten 	1
Intervention	SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) <ul style="list-style-type: none"> • DAA-naive Patienten ohne Zirrhose: 8 Wochen • DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen^a • DAA-erfahrene^b, NS5A-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen 	2	Andere Kombinations- oder Monotherapien oder abweichende Dosierung oder Therapiedauer	2
Vergleichstherapie	<u>DAA-naive Patienten,</u> <u>HCV-GT 1, 4-6:</u> <i>LDV/SOF (90/400 mg)</i> <ul style="list-style-type: none"> • HCV-GT 1, 4-6 ohne Zirrhose, ≥35 kg: 8 oder 12 Wochen^c • HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose, ≥35 kg: LDV/SOF+RBV für 12 Wochen oder LDV/SOF (ohne RBV) für 24 Wochen^d Dosierung von RBV gemäß Fachinformation [14] <i>GLE/PIB (300/120 mg)</i> <ul style="list-style-type: none"> • HCV-GT 1, 4-6, therapienaiv, ohne oder mit kompensierter Zirrhose: 8 Wochen 	3	Andere Vergleichstherapie oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierung oder Therapiedauer	3

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
	<ul style="list-style-type: none"> • HCV-GT 1, 4-6 mit Vorbehandlung^e ohne Zirrhose: 8 Wochen • HCV-GT 1, 4-6 mit Vorbehandlung^e mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen <p><u>DAA-naive Patienten, HCV-GT 2, 3:</u> <i>SOF (400 mg)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • HCV-GT 2, ≥ 35 kg: SOF+RBV für 12 Wochen^f • HCV-GT 3, ≥ 35 kg: SOF+RBV für 24 Wochen <p>Dosierung von RBV gemäß Fachinformation [15] <i>GLE/PIB (300/120 mg)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • HCV-GT 2, 3, therapienaiv, ohne oder mit kompensierter Zirrhose: 8 Wochen • HCV-GT 2, mit Vorbehandlung^e ohne Zirrhose: 8 Wochen • HCV-GT 2, mit Vorbehandlung^e mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen • HCV-GT 3, mit Vorbehandlung^e ohne oder mit kompensierter Zirrhose: 16 Wochen <p><u>DAA-erfahrene, NS5A-naive Patienten, HCV-GT 1-6:</u> <i>GLE/PIB (300/120 mg)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • HCV-GT 1,2, 4-6, ohne oder mit kompensierter Zirrhose: 8 oder 12 Wochen^e • HCV-GT 3, ohne oder mit kompensierter Zirrhose: 16 Wochen^e <p><i>LDV/SOF (90/400 mg)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • HCV-GT 1, 4-6 ohne Zirrhose, ≥ 35 kg: 12 Wochen^e • HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose, ≥ 35 kg: LDV/SOF+RBV für 12 Wochen oder LDV/SOF (ohne RBV) für 24 Wochen^d <p>Dosierung von RBV gemäß Fachinformation [14]</p>			

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
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	≥20 Wochen (mindestens 8 Wochen Behandlung sowie 12 Wochen Nachbeobachtung)	6	Kürzere Studiendauer	6
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	<ul style="list-style-type: none"> • Review-Artikel, Meta-Analysen • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts, Poster, Comments, Letter to the Editor) • Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind^g • Jeglicher Publikationstyp, in dem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden 	7

a: Gemäß Fachinformation von SOF/VEL/VOX können bei Patienten mit einer GT 3-Infektion 8 Wochen in Erwägung gezogen werden [2].

b: In klinischen Studien waren DAA-vorbehandelte Patienten mit Kombinationstherapien behandelt worden, die eines der folgenden Arzneimittel enthielten: Daclatasvir, Dasabuvir, Elbasvir, Grazoprevir, LDV, Ombitasvir, Paritaprevir, SOF, VEL, VOX (zusammen mit SOF und VEL für weniger als 12 Wochen angewendet).

c: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapie-naiven Patienten mit einer Infektion vom HCV-GT 1 in Betracht gezogen werden [14].

d: LDV/SOF (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit kompensierter Zirrhose und mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [14].

e: Nach Versagen einer Vorbehandlung mit PEG-IFN + RBV +/- SOF oder mit SOF+RBV [16].

f: Es ist zu erwägen, 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 Interferon-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren [15].

g: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.

CONSORT: Consolidated Standards Of Reporting Trials; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; IFN: Interferon; IL: Interleukin; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

Für die Teilpopulationen 1a, 1b und 2a der DAA-naiven und DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Jugendlichen wird auf die Suche nach nicht-randomisierten Studien mit niedrigerer Evidenzstufe verzichtet: Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs. 2 Satz 4 Verfahrensordnung

(VerfO) für die Nutzenbewertung anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin ist der Nachweis zum Nutzenverhältnis zBAM und zVT grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen [17]. 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) [17], eine solche Fallkonstellation liegt bei der Teilpopulation der DAA-naiven und DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Jugendlichen nach Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) jedoch nicht vor: Die Einführung der DAA hat die Therapie der CHC auch bei Jugendlichen drastisch verbessert – so reichen die Heilungsraten unter DAA-basierten Regimen bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit bis an die 100%. Die bereits bewerteten DAA SOF, LDV/SOF, GLE/PIB und SOF/VEL weisen mit SVR-Raten, die durchweg bei über 95% und bis hin zu 100% [18-21] liegen, allesamt 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/VOX ist mit den verfügbaren Optionen hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit und Therapiedauer durchaus vergleichbar und weist als pangenotypisches Regime zudem Vorteile in der Handhabung auf (keine Bestimmung des Genotyps notwendig). Tatsächliche nutzenbewertungsrelevante Unterschiede im Sinne von statistisch signifikanten Vorteilen für SOF/VEL/VOX bei klinischen Endpunkten im Vergleich zur jeweiligen zVT (SOF, LDV/SOF und GLE/PIB) sind in der Teilpopulation der Jugendlichen 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.

DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche (Teilpopulation 2b)

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von SOF/VEL/VOX zur zVT bei DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen (Teilpopulation 2b) (RCT)

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	<p>Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit einer chronischen HCV-Infektion</p> <ul style="list-style-type: none"> • DAA-erfahren, NS5A-erfahren • Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose 	1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne HCV-Infektion • Akute HCV-Infektion • Erwachsene (≥18 Jahre) • Kinder (<12 Jahre) • Dekompensierte Zirrhose • DAA-naive Patienten • NS5A-naive Patienten 	1

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Intervention	SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) <ul style="list-style-type: none"> DAA-erfahrene^a, NS5A-erfahrene Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen 	2	Andere Kombinations- oder Monotherapien oder abweichende Dosierung oder Therapiedauer	2
Vergleichstherapie	<u>HCV-GT 1-6:</u> Beobachtendes Abwarten	3	Andere Vergleichstherapie	3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität (z. B. SVR12) UE HRQoL 	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Andere Studientypen	5
Studiendauer	≥20 Wochen (mindestens 8 Wochen Behandlung sowie 12 Wochen Nachbeobachtung)	6	Kürzere Studiendauer	6
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	<ul style="list-style-type: none"> Review-Artikel, Meta-Analysen Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts, Poster, Comments, Letter to the Editor) Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind^b Jeglicher Publikationstyp, in dem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden 	7

a: In klinischen Studien waren DAA-vorbehandelte Patienten mit Kombinationstherapien behandelt worden, die eines der folgenden Arzneimittel enthielten: Daclatasvir, Dasabuvir, Elbasvir, Grazoprevir, LDV, Ombitasvir, Paritaprevir, SOF, VEL, VOX (zusammen mit SOF und VEL für weniger als 12 Wochen angewendet) [2].

b: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.

CONSORT: Consolidated Standards Of Reporting Trials; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

Während bei den DAA-naiven Patienten vielfältige hochwirksame und sehr gut verträgliche Therapieoptionen vorliegen, sind sowohl zugelassene Behandlungsmöglichkeiten als auch Evidenz bei den DAA-vorbehandelten Patienten in Abhängigkeit von der Vorbehandlung eher limitiert, respektive gibt es für DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene jugendliche Patienten keine zugelassene Re-Therapieoption. Sollten bei der Recherche nach RCT für die Teilpopulation 2b der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen keine für die Nutzenbewertung

relevanten Studien identifiziert werden können, wird vor diesem Hintergrund nach Studien mit geringerem Evidenzgrad gesucht, die die folgenden Kriterien erfüllen (siehe Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von SOF/VEL/VOX zur zVT bei DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen (Teilpopulation 2b) (nicht-randomisierte Studien)

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit einer chronischen HCV-Infektion <ul style="list-style-type: none"> • DAA-erfahren, NS5A-erfahren • Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose 	1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne HCV-Infektion • Akute HCV-Infektion • Erwachsene (≥18 Jahre) • Kinder (<12 Jahre) • Dekompensierte Zirrhose • DAA-naive Patienten • NS5A-naive Patienten 	1
Intervention	SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) <ul style="list-style-type: none"> • DAA-erfahrere^a, NS5A-erfahrere Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen 	2	Andere Kombinations- oder Monotherapien oder abweichende Dosierung oder Therapiedauer	2
Vergleichstherapie	-	3	-	3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (z. B. SVR12) • UE • HRQoL 	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	Nicht-randomisierte, interventionelle, prospektive Studien	5	Andere Studientypen: <ul style="list-style-type: none"> • Fall-Kontroll Studien (Case Control Studies) • Anwendungsbeobachtungen • Einzelfallberichte (Case Reports) • Tierexperimentelle Studien • Nicht-interventionelle Studien (NIS), z. B. Beobachtungsstudien 	5
Studiendauer	≥20 Wochen (mindestens 8 Wochen Behandlung sowie 12 Wochen Nachbeobachtung)	6	Kürzere Studiendauer	6

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	<ul style="list-style-type: none"> • Review-Artikel, Meta-Analysen • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts, Poster, Comments, Letter to the Editor) • Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind^b • Jeglicher Publikationstyp, in dem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden 	7
<p>a: In klinischen Studien waren DAA-vorbehandelte Patienten mit Kombinationstherapien behandelt worden, die eines der folgenden Arzneimittel enthielten: Daclatasvir, Dasabuvir, Elbasvir, Grazoprevir, LDV, Ombitasvir, Paritaprevir, SOF, VEL, VOX (zusammen mit SOF und VEL für weniger als 12 Wochen angewendet) [2].</p> <p>b: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards Of Reporting Trials; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; LDV: Ledipasvir; NIS: Nicht-interventionelle Studie; NS: Nichtstruktur-Protein; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir</p>				

Begründung der Wahl der Einschlusskriterien für Studien

Population

Aus der Festlegung der zVT durch den G-BA (siehe Abschnitt 4.2.1) und der ergänzenden Betrachtung zusätzlicher Teilpopulationen auf Basis der Vorbehandlung ergeben sich für die hier bewertungsrelevante Population die folgenden Teilpopulationen:

1. DAA-naive Jugendliche mit CHC von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg
 - a) mit einer HCV-GT 1, 4-6-Infektion
 - b) mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion
2. DAA-erfahrene Jugendliche mit CHC von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg
 - a) NS5A-naiv, unabhängig vom HCV-GT
 - b) NS5A-erfahren, unabhängig vom HCV-GT

Intervention

Es werden Studien berücksichtigt, die als Intervention die Anwendung von SOF/VEL/VOX bei Jugendlichen untersuchen. Die Behandlungsdauer beträgt 8-12 Wochen. Entsprechend der Zulassung gehen Studien, die die Wirkstoffe SOF, VEL und VOX als Monotherapie sowie in Kombination mit anderen Wirkstoffen untersuchen, nicht in die Bewertung ein.

Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie für die Population der Jugendlichen ergibt sich gemäß Festlegung des G-BA am 24. Juni 2021 (Beratungsanforderung 2021-B-101; [4]) und der ergänzenden Betrachtung zusätzlicher Teilpopulationen auf Basis der Vorbehandlung wie folgt:

Tabelle 4-5: Übersicht zu den zu betrachtenden Teilpopulationen und den zVT

	Population	zVT
1	DAA-naive Jugendliche von 12 bis <18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion	
1a	<ul style="list-style-type: none"> HCV-GT 1, 4-6 	LDV/SOF GLE/PIB
1b	<ul style="list-style-type: none"> HCV-GT 2 oder 3^a 	SOF+RBV GLE/PIB
2	DAA-erfahrene Jugendliche von 12 bis <18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion	
2a	<ul style="list-style-type: none"> NS5A-naiv, unabhängig vom HCV-GT^b 	LDV/SOF GLE/PIB
2b	<ul style="list-style-type: none"> NS5A-erfahren, unabhängig vom HCV-GT 	Beobachtendes Abwarten
<p>a: LDV/SOF+RBV ist auch für Jugendliche mit HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung zugelassen. Therapienaive Jugendliche mit einer HCV-GT 3-Infektion ohne Zirrhose sind von der Zulassung nicht umfasst.</p> <p>b: DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche können zulassungsgemäß nur mit SOF+RBV±PEG-IFN vorbehandelt sein. Für diese Patienten kommt entsprechend der vom G-BA festgelegten zVT eine Re-Therapie mit LDV/SOF oder GLE/PIB in Frage.</p> <p>DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLE: Glecaprevir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; PEG-IFN: Peginterferon alfa; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

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

Endpunkte

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

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

Studientyp

DAA-naive Jugendliche (Teilpopulationen 1a und 1b) sowie DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche (Teilpopulation 2a)

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

DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche (Teilpopulation 2b)

Für einen direkten Vergleich von SOF/VEL/VOX mit der ergänzend aufgenommenen zVT werden direkt vergleichende RCT eingeschlossen. Sollten bei der Recherche nach RCT keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden können, wird auch nach Studien mit geringerem Evidenzgrad gesucht.

Studiendauer

Die Mindeststudiendauer ergibt sich zum einen aus der Behandlungsdauer gemäß Fachinformation sowie aus den Leitlinien, die eine Bewertung des primären Endpunkts SVR12 als adäquat einstufen. Damit ergibt sich eine Mindeststudiendauer von 24 bzw. 20 Wochen (mindestens 12 bzw. 8 Wochen Behandlung sowie 12 Wochen Nachbeobachtung).

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Bei allen Recherchen werden nur Studien am Menschen berücksichtigt. Studien an gesunden Teilnehmern werden nicht berücksichtigt. Mithilfe von aktuell validierten Filtern wird im Rahmen der Suche nach RCT eine Einschränkung auf RCT vorgenommen. Bei einer eventuellen Suche nach nicht-randomisierten Studien entfällt dieser Schritt und es werden weitere Cochrane-Datenbanken verwendet (siehe Anhang 4-A). Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-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: <https://trialsearch.who.int/>) durchgeführt. Für die Suche nach RCT wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zbAM SOF/VEL/VOX im Vergleich mit der zVT gesucht. Für die Suche nach nicht-randomisierten Studien wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zbAM SOF/VEL/VOX gesucht.

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

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

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen⁶. 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/VOX, die bereits anderweitig identifiziert wurden (Liste der Studien des pU, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche). Für diese Suche erfolgt keine Dokumentation der Suchstrategie.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie

⁶ 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 Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Auf eine Beschreibung der für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzten Methodik bei RCT wird verzichtet, da für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX 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 Jugendlichen mit CHC ähnliche Methodik hinsichtlich des Studiendesigns und der Endpunkte verwendet wird, kann unter bestimmten Umständen auch ein Vergleich der Interventionen über die Studien hinweg vorgenommen werden.

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

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

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

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

extrahiert und bewertet. Die Bewertung bezüglich

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

ist nicht zutreffend bei nicht-vergleichenden Studien.

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

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

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wird für die Studien des pU jeweils der klinische Studienbericht (CSR) herangezogen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁷. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁸ bzw. STROBE-Statements⁹ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

⁷ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁸ 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.

⁹ 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 [22]. 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 [23]. 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)
- Ethnie (hispanisch oder latino, nicht-hispanisch oder -latino)
- 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 [GT 2c], GT 3 [GT 3a], GT 4 [GT 4d, GT 4d+4r])
- Zirrhose (kompensiert) (ja, nein)
- Interleukin (IL)28 B-GT (CC, Non-CC [CT, TT])
- 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 (mL/min/1,73 m^2) (Median, Minimum, Maximum)
- Vorhergehende HCV-Therapie (therapienaiv, therapieerfahren [DAA-naiv, DAA-erfahren])
- Anzahl vorhergehender HCV-Therapien (1, 2 oder mehr)
- Ansprechen auf die vorhergehende Therapie (Nonresponder, Relapser/Breakthrough)
- Transmissionsweg (vertikale Übertragung, Bluttransfusion, Kontakt mit HCV-Infizierten, unbekannt)
- Knochenalter (Jahre) (Median, Minimum, Maximum)
- Tanner-Stadien (Schambehaarung [männlich und weiblich], weibliche Brust, männliche Genitalien, jeweils Stadium 1 bis 5)

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“ [17]. Insofern sind die Endpunkte zur Wirksamkeit und zu den UE per definitionem patientenrelevant.

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 Heterogenitätsschätzung¹⁰ erfolgen. Im

¹⁰ 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.

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 verwendet¹¹ 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^{12, 10} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Entfällt, da keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

¹¹ 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.

¹² Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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/VOX in Abschnitt 4.3.2.3.3.4 dieser Nutzenbewertung dargestellt. Dieses Vorgehen ist im Einklang mit den Subgruppenanalysen der insgesamt sechs Dossiers zu SOF, LDV/SOF und SOF/VEL für erwachsene beziehungsweise jugendliche Patienten [18-20, 24-26]. Alle 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 darstellen¹³. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁴ 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)¹⁵ und Rücker (2012)¹⁶ vorgestellt.

¹³ 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.

¹⁴ 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.

¹⁵ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁶ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

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 ist¹⁷.

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^{18, 19, 20}

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

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

¹⁷ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁸ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennay 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.

¹⁹ 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

²⁰ 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.

- *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 4-6: 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 4-6 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 4-6 haben den Stand vom 28. Juli 2021. Es konnte keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von SOF/VEL/VOX bei den DAA-naiven (Teilpopulationen 1a und 1b) und DAA-erfahrenen, NS5A-naiven (Teilpopulation 2a) Jugendlichen sowie bei den DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen (Teilpopulation 2b) Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) relevant ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: 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.

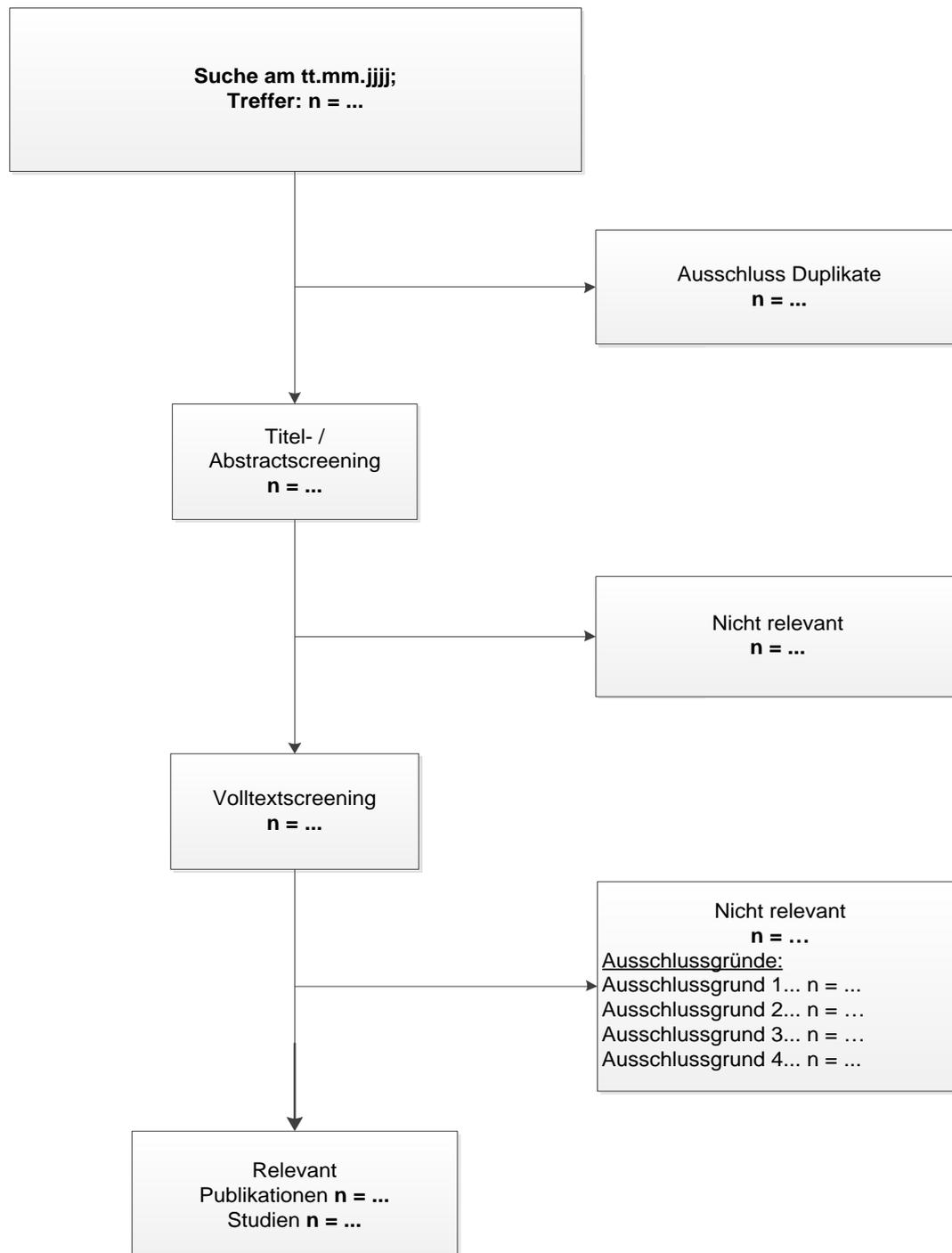


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM SOF/VEL/VOX wurde am 28. Juli 2021 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 97 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

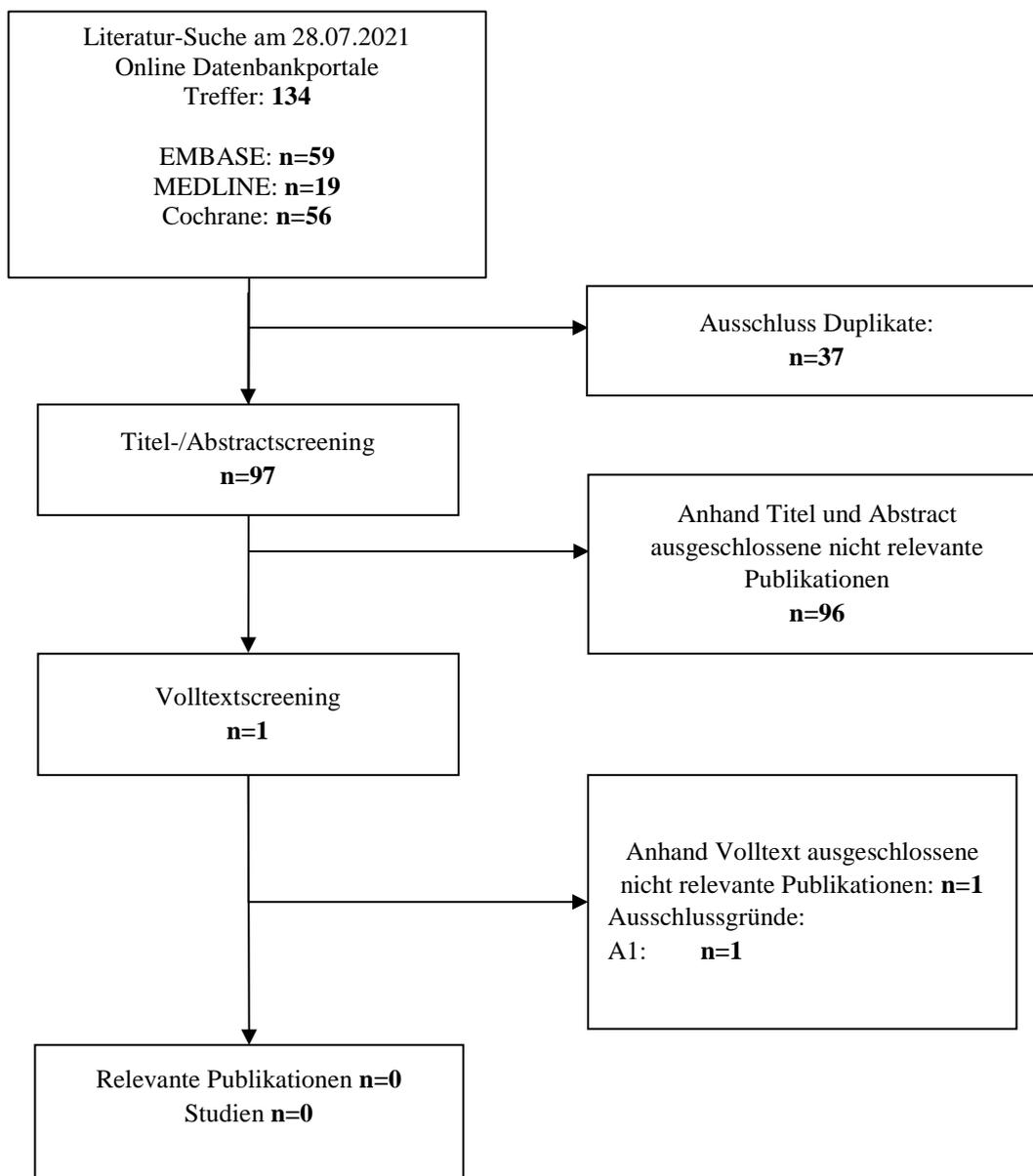


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM SOF/VEL/VOX bei Jugendlichen

Es konnte keine Publikation einer RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von SOF/VEL/VOX bei den DAA-naiven (Teilpopulationen 1a und 1b) und DAA-erfahrenen, NS5A-naiven (Teilpopulation 2a) Jugendlichen sowie bei den DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen (Teilpopulation 2b) Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) 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 4-6) 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 4-8: 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 4-8 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 4-8 haben den Stand vom 28. Juli 2021. In der Studienregistersuche konnte keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von SOF/VEL/VOX bei den DAA-naiven (Teilpopulationen 1a und 1b) und DAA-erfahrenen, NS5A-naiven (Teilpopulation 2a) Jugendlichen sowie bei den DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen (Teilpopulation 2b) Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) relevant ist.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort

hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) 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 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Da keine RCT identifiziert werden konnte (Liste der Studien des pU, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche), die für die Bewertung von SOF/VEL/VOX bei den DAA-naiven (Teilpopulationen 1a und 1b) und DAA-erfahrenen, NS5A-naiven (Teilpopulation 2a) Jugendlichen sowie bei den DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen (Teilpopulation 2b) Jugendlichen (12 bis <18 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 4-9 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 4-10: 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.

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

Tabelle 4-11: 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 4-12: 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 4-13: 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 4-14: 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 4-15: 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 4-16: 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 4-17: 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	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

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 4-18: 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 4.3.1.3.1.²¹

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 4-19 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 4-20 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						
<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 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

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

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

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

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

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

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

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 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
G367-1175	Ja	Ja	Abgeschlossen	Behandlung (inkl. PK-Lead-in): 8 Wochen oder 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	400/100/100 mg SOF/VEL/VOX für 8 Wochen <ul style="list-style-type: none"> • DAA-naive Patienten ohne Zirrhose 400/100/100 mg SOF/VEL/VOX für 12 Wochen <ul style="list-style-type: none"> • DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose sowie DAA-erfahrene Patienten
DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; PK: Pharmakokinetik; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir					

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

Die Angaben in der Tabelle 4-30 haben den Stand vom 28. Juli 2021.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

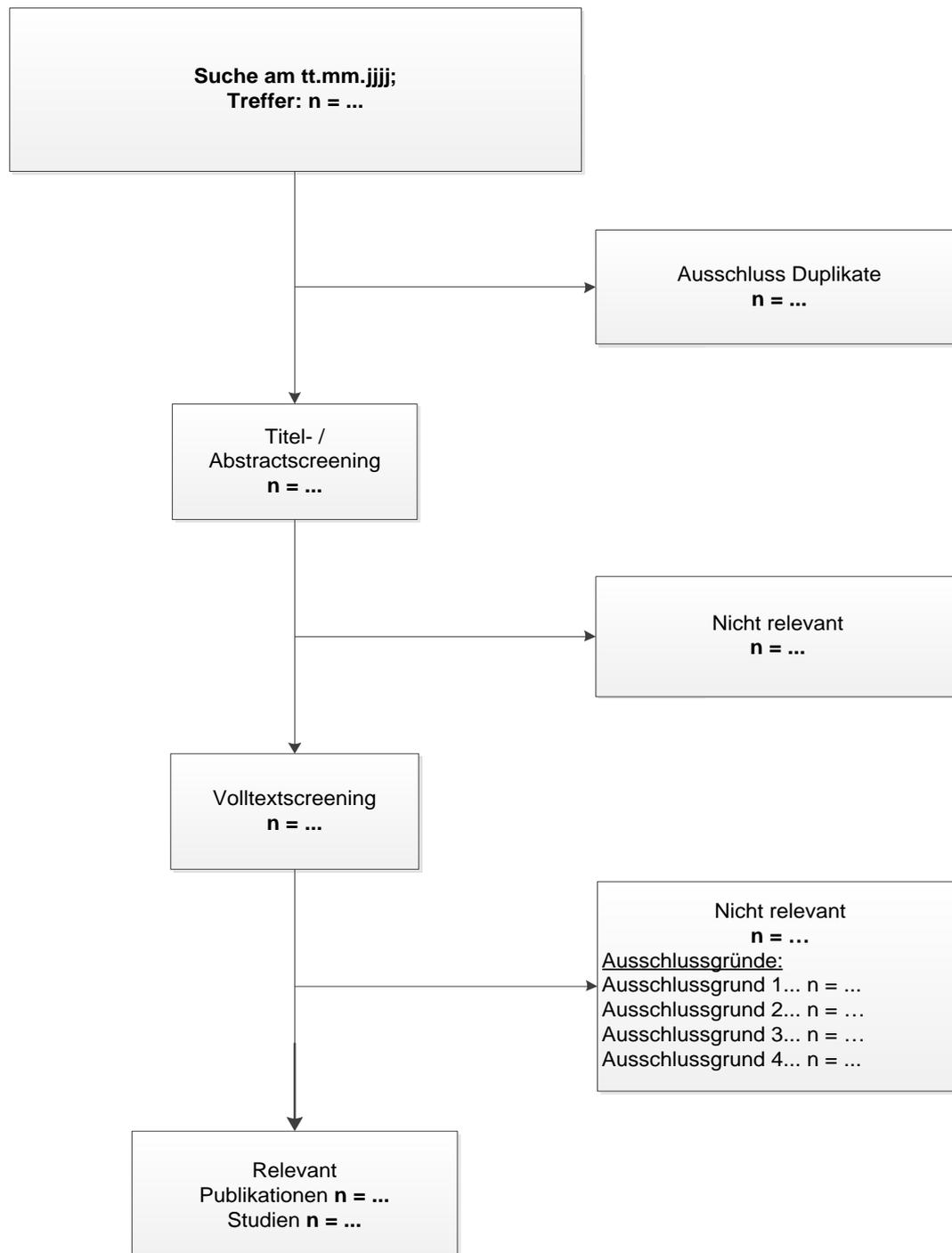


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM SOF/VEL/VOX wurde am 28. Juli 2021 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 699 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

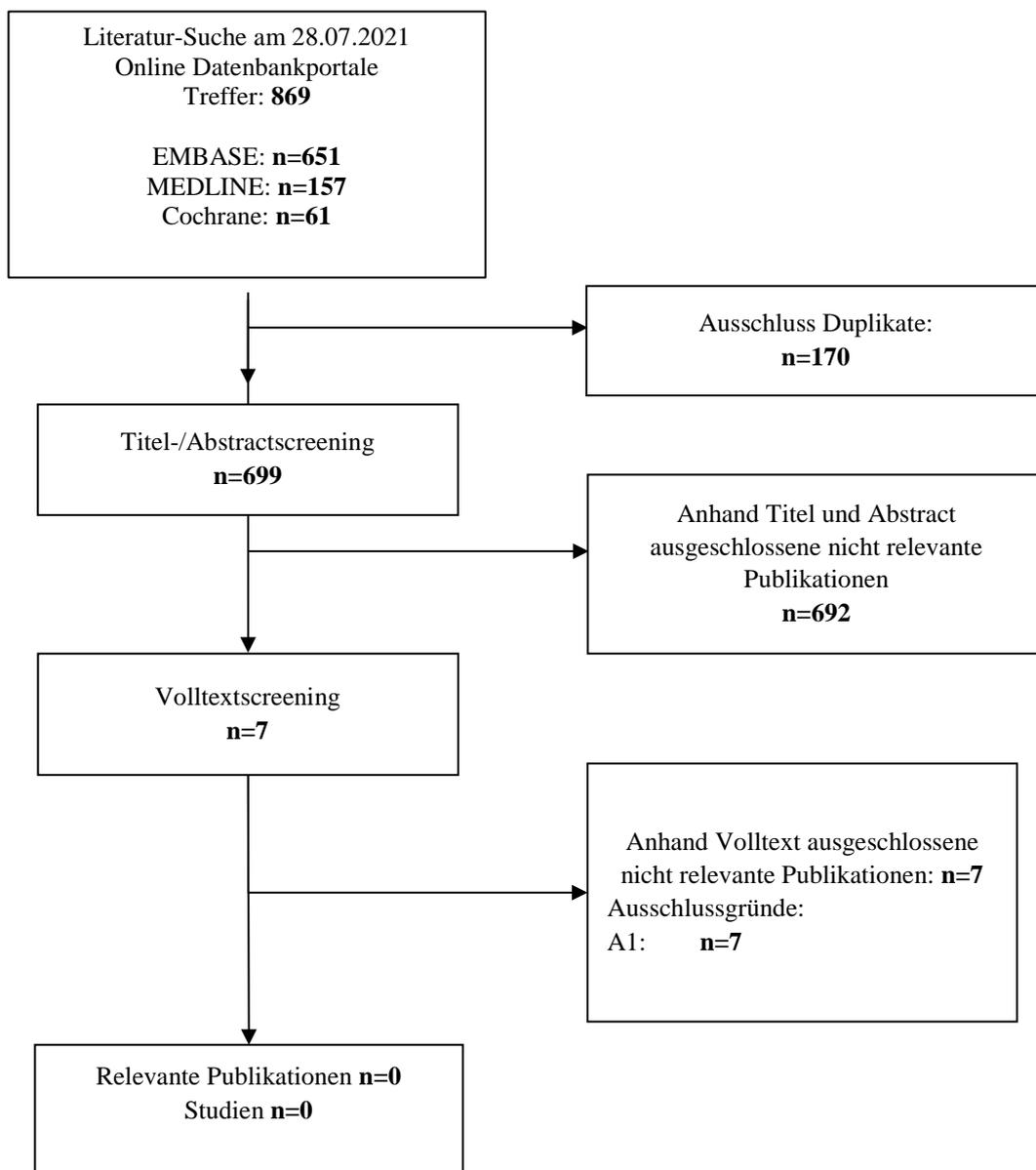


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM SOF/VEL/VOX bei Jugendlichen

Es konnte keine Publikation zu einer Studie identifiziert werden, die für die Bewertung von SOF/VEL/VOX in der Teilpopulation 2b der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) relevant ist.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
G367-1175	Clinicaltrials.gov [27] EU-CTR [28] WHO-ICTRP [29-31]	Ja	Nein	Abgeschlossen

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

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

Die Angaben in der Tabelle 4-32 haben den Stand vom 28. Juli 2021.

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

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

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-30) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem 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)
G367-1175	Nicht zutreffend	Ja	Nein	Ja

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

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde auf Studien beschränkt, die bereits in der Liste der Studien des pU, der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert wurden. Es konnten keine relevanten Quellen (Daten zu Studienmethodik oder -ergebnissen) zur Studie G367-1175 identifiziert werden, die für die Bewertung von SOF/VEL/VOX in der Teilpopulation 2b der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) relevant sind.

Die Angaben in der Tabelle 4-33 haben den Stand vom 28. Juli 2021.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-34: Studienpool – Studien mit dem zbAM

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zbAM (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
G367-1175	Ja	Ja	Nein	Ja [32]	Ja [27-31]	Nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem 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
G367-1175	Nicht-randomisiert, offen, international, multizentrisch, Phase II	Jugendliche (12 bis <18 Jahre) mit CHC	SOF/VEL/VOX: n=21 ^a	<u>Intensive PK-Substudie^b</u> : Behandlungswoche 2 oder Behandlungswoche 4 <u>Behandlungsphase</u> : ≤28 Tage Screening 8 oder 12 Wochen Behandlung 24 Wochen Nachbeobachtung <u>Long-term Follow-up</u> 5 Jahre, im Rahmen einer separaten Studie ^c (GS-US-334-1113)	Europa (Italien, Polen, Vereinigtes Königreich) 01/2019 – 02/2020	<u>Primärer PK-Endpunkt</u> : AUC _{tau} von SOF und SOF-Metabolit GS-331007, VEL und VOX <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> : UE, die zum Studienabbruch führen; Prozentsatz der Patienten mit SVR 12 Wochen nach Beenden der Behandlung (SVR12, zentraler Wirksamkeitsendpunkt); Prozentsatz der Patienten mit SVR 4 und 24 Wochen nach Beenden der Behandlung (SVR4 und SVR24); Prozentsatz der Patienten mit virologischem Versagen, einschließlich virologischem Versagen während der Behandlung und Relapse; Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL™

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

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
<p>a: Zahl der eingeschlossenen Patienten</p> <p>b: Die PK-Lead-in-Phase umfasste nur einen Teil der Patienten (geplant für mindestens 10 Patienten).</p> <p>c: 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; n: Anzahl der Patienten; PedsQL™: Pediatric Quality of Life Inventory™ V4.0 Short Form (SF15); PK: Pharmakokinetik; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir</p>						

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention
G367-1175	<p>SOF/VEL/VOX 400/100/100 mg Tablette oral einmal täglich mit einer Mahlzeit.</p> <ul style="list-style-type: none"> • DAA-naive Patienten ohne Zirrhose: Behandlungsdauer 8 Wochen • DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose sowie DAA-erfahrene Patienten: Behandlungsdauer 12 Wochen.
DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir	

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

G367-1175	SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) 8 Wochen (N=21)
Alter (Jahre)	
Median	14
Min; Max	12; 16
Geschlecht	
Männlich	8 (38,1%)
Weiblich	13 (61,9%)
Abstammung	
Weiß	16 (76,2%)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (4,8%)
Asiatisch	2 (9,5%)
Andere	2 (9,5%) ^a
Hawaiianisch oder Pazifikinsulaner	0
Indianisch oder alaskisch	0
Ethnie	
Hispanisch oder latino	2 (9,5%)
Nicht-hispanisch oder -latino	19 (90,5%)
Baseline Gewicht (kg)	
Median	54,2
Min; Max	38,2 ^b ; 86,2
Baseline Größe (cm)	
Median	162,0
Min; Max	150,4; 177,8

G367-1175	SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) 8 Wochen (N=21)
Baseline BMI (kg/m ²)	
Median	19,8
Min; Max	16,6; 31,6
HCV-(Sub-)GT	
GT 1	6 (28,6%)
GT 1a	2/6 (33,3%)
GT 1b	4/6 (66,7%)
GT 2	4 (19,0%)
GT 2c	4/4 (100%)
GT 3	9 (42,9%)
GT 3a	9/9 (100%)
GT 4	2 (9,5%)
GT 4d	1/2 (50%)
GT 4d + 4r	1/2 (50%)
Zirrhose (kompensiert)	
Nein	21 (100%)
Ja	0
IL28B-GT	
CC	6 (28,6%)
Non-CC	15 (71,4%)
CT	12 (57,1%)
TT	3 (14,3%)
Baseline HCV-RNA (kategorial)	
<800.000 I.E./mL	10 (47,6%)
≥800.000 I.E./mL	11 (52,4%)
Baseline HCV-RNA (log ₁₀ I.E./mL)	
Median	6,0
Min; Max	4,3; 7,1
Baseline log ₁₀ HCV-RNA (kategorial)	
<6 log ₁₀ I.E./mL	12 (57,1%)
≥6 log ₁₀ I.E./mL	9 (42,9%)
Baseline ALT (U/L)	
Median	29
Min; Max	15; 108

G367-1175	SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) 8 Wochen (N=21)
Baseline ALT (kategorial)	
$\leq 1,5 \times \text{ULN}$	16 (76,2%)
$> 1,5 \times \text{ULN}$	5 (23,8%)
eGFR nach der Schwartz-Formel (mL/min/1,73 m ²)	
Median	162,9
Min; Max	117,4; 254,1
Vorhergehende HCV-Therapie	
Therapienaiv	16 (76,2%)
Therapieerfahren	5 (23,8%)
DAA-naiv	5/5 (100,0%)
DAA-erfahren	0/5
Anzahl der vorhergehenden HCV- Therapie	
1	4/5 (80,0%)
2 oder mehr	1/5 (20,0%)
Ansprechen auf die vorhergehende Therapie	
Nonresponder	4/5 (80,0%)
Relapser/Breakthrough	1/5 (20,0%)
Transmissionsweg	
Vertikale Übertragung	16 (76,2%)
Unbekannt	3 (14,3%)
Bluttransfusion	1 (4,8%)
Kontakt mit HCV-Infizierten	1 (4,8%)
Knochenalter (Jahre)	
Median	14,5
Min; Max	12,4; 18,0
Tanner-Stadien: Schambehaarung (männlich und weiblich)	
Stadium 1	1 (4,8%)
Stadium 2	3 (14,3%)
Stadium 3	2 (9,5%)
Stadium 4	9 (42,9%)
Stadium 5	6 (28,6%)

G367-1175	SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) 8 Wochen (N=21)
Weibliche Brust	
Stadium 1	0
Stadium 2	2/13 (15,4%)
Stadium 3	2/13 (15,4%)
Stadium 4	4/13 (30,8%)
Stadium 5	5/13 (38,5%)
Männliche Genitalien	
Stadium 1	1/8 (12,5%)
Stadium 2	1/8 (12,5%)
Stadium 3	0
Stadium 4	4/8 (50,0%)
Stadium 5	2/8 (25,0%)
a: 1 x Mutter ist weiß und Vater ist schwarz, 1 x Roma b: Alle Patienten wogen mehr als 30 kg und wurden somit zulassungsgemäß behandelt. ALT: Alanin-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; 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; VOX: Voxilaprevir	

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

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

Studiendesign

Die Studie G367-1175 ist eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende, offene, multizentrische klinische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von SOF/VEL/VOX bei Jugendlichen mit CHC. Die Studie besteht aus Kohorte 1 (Jugendliche von 12 bis <18 Jahren); die EMA hat Gilead eine Freistellung von der

Pflicht zur Durchführung der Studie bei Kindern unter 12 Jahren erteilt, sodass die Kohorten 2 und 3 (Kinder von 3 bis <12 Jahren) nicht mehr rekrutiert wurden.

Im Rahmen dieses Dossiers zur Zulassungserweiterung auf Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg wird entsprechend die Kohorte 1 herangezogen:

Jugendliche erhielten zulassungsgemäß einmal täglich SOF/VEL/VOX in einer Fixdosiskombination von 400/100/100 mg, verabreicht als Tablette. Bei DAA-naiven Patienten ohne Zirrhose betrug die Behandlungsdauer 8 Wochen, bei DAA-naiven Patienten mit kompensierter Zirrhose sowie bei DAA-erfahrenen Patienten betrug die Behandlungsdauer 12 Wochen. 14 Patienten wurden in die intensive PK-Substudie eingeschlossen, bei diesen Patienten erfolgten serielle Blutentnahmen zu Woche 2 oder Woche 4 zu folgenden Zeitpunkten: 0 (≤ 30 Minuten vor der Verabreichung der Studienmedikation), 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 und 12 Stunden nach der Verabreichung der Studienmedikation.

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 21 Patienten zwischen 12 und 16 Jahren (Median: 14 Jahre) in die Studie G367-1175 eingeschlossen, davon mehr Mädchen (62%). Die meisten Patienten waren weiß (76%) und nicht-hispanisch oder -latino (91%). Das mediane Gewicht betrug 54,2 kg, alle Patienten wogen mehr als 30 kg und wurden somit zulassungsgemäß behandelt. Die mediane Größe lag bei 162,0 cm und das mediane Knochenalter bei 14,5 Jahren, der mediane BMI betrug 19,8 kg/m².

Es wurden Patienten vom HCV-GT 1 (29%), HCV-GT 2 (19%), HCV-GT 3 (43%) und HCV-GT 4 (10%) eingeschlossen, kein Patient hatte eine Zirrhose.

Der Anteil der Patienten mit einem HCV-RNA-Wert ≥ 800.000 I.E./mL zu Baseline betrug 48%, die mediane HCV-RNA lag bei 6,0 log₁₀ I.E./mL und die mediane eGFR bei 162,9 mL/min/1,73 m².

Die meisten Patienten (76%) hatten sich durch eine vertikale Übertragung infiziert.

Der Großteil der Patienten war therapienaiv (76%); 24% der Patienten waren therapieerfahren mit einer Kombination aus (Peg-)Interferon+RBV, wobei eine therapieerfahrene Patientin bereits zweimal auf diese Therapiekombination nicht angesprochen hat. In die Studie wurden keine DAA-erfahrenen Patienten eingeschlossen.

Somit liegen für die in der Fragestellung 4.2.1 definierten Teilpopulationen 1a und 1b der DAA-naiven Jugendlichen mit HCV-GT 1, 4-6 sowie HCV-GT 2 oder 3 Daten vor. Für die Teilpopulationen 2a und 2b der DAA-erfahrenen, NS5A-naiven sowie der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen unabhängig vom HCV-GT liegen keine Daten vor.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag ist aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der HCV-infizierten deutschen Population gegeben.

Im Hinblick auf die Geschlechtsverteilung gibt es nach den Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) keine über die Jahre hinweg konstanten geschlechtsspezifischen Unterschiede. Im Jahr 2019 lag die Inzidenz bei den männlichen Jugendlichen höher (0,39) als bei den weiblichen (0,27); im Jahr 2020 lag sie wiederum bei den weiblichen Jugendlichen höher (0,23 im Vergleich zu 0,13 bei den männlichen Jugendlichen) [33]. In der Studie G367-1175 lagen die Anteile der weiblichen und männlichen Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) bei 61,9% und 38,1%. Aufgrund der geringen Patientenzahl (21 Patienten in der Studie G367-1175) ist ein Vergleich mit der deutschen Gesamtpopulation nicht aussagekräftig, die Verteilung liegt jedoch im Bereich der beim RKI über die letzten Jahre hinweg gemeldeten Fälle von weiblichen und männlichen Patienten.

Gemäß der für Deutschland relevanten Leitlinie ist der wesentliche Übertragungsweg bei Jugendlichen und Kindern die vertikale Transmission, bei Jugendlichen können zudem der intravenöse (i.v.) Drogengebrauch und Sexualkontakte eine Rolle spielen [5]. Der Hauptübertragungsweg in der Studie G367-1175 war die vertikale Infektion und steht somit in Einklang mit dem in Deutschland relevanten Übertragungsweg für die Populationen der Jugendlichen und Kinder.

Entsprechend den Bevölkerungsanteilen in Deutschland war der überwiegende Anteil der Patienten der Studie G367-1175 weiß.

Zusammenfassend ist daher von einer Übertragbarkeit der Studiendaten der Studie G367-1175 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-38: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
G367-1175	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nein	Nein	Ja	Ja	Entfällt ^a
a: Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage in Anhang 4-F soll eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ausschließlich für RCT erfolgen. RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie G367-1175 handelt es sich um eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende, offene Studie. Die Durchführung der Studie erfolgte im Einklang mit den Good Clinical Practice (GCP)-Standards der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Es gibt keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder für sonstige verzerrende Aspekte. Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage in Anhang 4-F wird auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene verzichtet.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität SVR12	UE	Gesundheitsbezogene Lebensqualität PedsQL ^{TM,b}
G367-1175	Ja ^a	Ja	Ja	Ja
a: Im Rahmen der UE b: PedsQL TM Pediatric Quality of Life Inventory TM V4.0 Short Form 15 (SF15) PedsQL TM : Pediatric Quality of Life Inventory TM ; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis				

4.3.2.3.3.1 SVR12 – weitere Untersuchungen

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

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

Studie	Operationalisierung
G367-1175	Anzahl/Anteil von Patienten mit dauerhaftem virologischem Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende. Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen besteht bei Vorliegen eines HCV-RNA-Werts unterhalb der LLOQ des angewendeten Tests (COBAS® AmpliPrep®/COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0; LLOQ: 15 I.E./mL). Imputationsregel: Ein fehlender HCV-RNA-Wert 12 Wochen nach Therapieende war jeweils durch einen HCV-RNA-Wert <LLOQ zu ersetzen, sofern sowohl davor als auch danach ein HCV-RNA-Wert <LLOQ gemessen worden war. Ansonsten war ein fehlender HCV-RNA-Wert 12 Wochen nach Therapieende durch einen HCV-RNA-Wert \geq LLOQ zu ersetzen.
HCV: Hepatitis C-Virus; 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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SVR12 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
G367-1175	Enfällt ^a	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
a: Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage in Anhang 4-F soll eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ausschließlich für RCT erfolgen. ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen						

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 [10, 12, 34-43]. Der Endpunkt wurde in der betrachteten Studie durch eine objektive Messung bestimmt, weshalb eine Verzerrung trotz des offenen Studiendesigns nicht anzunehmen ist. Eine Messung der SVR12 liegt für alle Patienten vor, es wurden keine Werte 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 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt SVR12 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

G367-1175	SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) 8 Wochen (N=21)
SVR12	
n (%)	21 (100,0)
Quelle: GS-US-367-1175 Final CSR CSR: Klinischer Studienbericht; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir	

Alle 21 Patienten der Studie G367-1175 zeigten 12 Wochen nach Therapieende SVR.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Gemäß Abschnitt 4.3.2.3.2.1 ist eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der Studie G367-1175 mit der Zulassungspopulation der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren in Deutschland gegeben. Die Erhebung der SVR12 ist gemäß Leitlinien der primäre Endpunkt in Studien bei HCV-infizierten Patienten [5, 44, 45]. Da die SVR zudem objektiv und unabhängig vom Studienort erfasst wird, ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse dieses Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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

4.3.2.3.3.2 UE – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
G367-1175	<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 • Häufige 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 21 Jugendlichen werden also UE dargestellt, die bei mindestens 2 aufgetreten sind. • Häufige 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 21 Jugendlichen werden also alle UE Grad ≥ 3 und SUE dargestellt. • Abbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT • Weitere UE von Interesse^a: <ul style="list-style-type: none"> ○ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) ○ Psychiatrische Erkrankungen (SOC) ○ Anämie (PT) ○ Exanthem (Rash) (PT)
<p>a: UE von Interesse waren in der relevanten Studie nicht präspezifiziert. Unter UE von Interesse wurden aus Gründen der Konsistenz und Vergleichbarkeit die UE dargestellt, die auch bereits in den Dossiers für jugendliche Patienten zu SOF, LDV/SOF und SOF/VEL als UE von Interesse definiert und dargestellt wurden [18-20].</p> <p>PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir.</p>	

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
G367-1175	Enfällt ^a	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

a: Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage in Anhang 4-F soll eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ausschließlich für RCT erfolgen.
ITT: Intention to Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis

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 Studie eingeschlossenen Patienten bei der Analyse der UE berücksichtigt wurden. Des Weiteren gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die den Endpunkt UE verzerren könnten.

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

Es gibt keine Hinweise, dass der HCV-GT das Sicherheitsprofil der DAA beeinflusst; es wird also nicht davon ausgegangen, dass es bei Patienten mit unterschiedlichen HCV-GT zu Unterschieden im Auftreten von UE kommt. Daher werden im Folgenden die UE für Patienten der Studienpopulation insgesamt dargestellt und auf eine zusätzliche Darstellung getrennt nach HCV-GT entsprechend des Vorgehens in vergleichbaren Dossiers verzichtet [20].

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

G367-1175	SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg)
	8 Wochen (N=21)
Gesamtrate UE	15 (71,4%)
Gesamtrate SUE	1 (4,8%)
Gesamtrate Abbrüche aufgrund von UE	0
Gesamtrate UE Grad ≥ 3	0
Tod	0
Häufige SUE nach SOC und PT:	
Gefäßerkrankungen (SOC)	1 (4,8%)
Hypertonie (PT)	1 (4,8%)
Häufige UE nach SOC und PT:	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	10 (47,6%)
Oberbauchschmerzen (PT)	5 (23,8%)
Übelkeit (PT)	4 (19,0%)
Diarrhö (PT)	3 (14,3%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	5 (23,8%)
Fatigue (PT)	3 (14,3%)
Asthenie (PT)	2 (9,5%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	5 (23,8%)
Rhinitis (PT)	3 (14,3%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	2 (9,5%)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	6 (28,6%)
Kopfschmerzen (PT)	5 (23,8%)
Schwindel (PT)	2 (9,5%)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	3 (14,3%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	5 (23,8%)
Husten (PT)	2 (9,5%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	2 (9,5%)

G367-1175	SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg) 8 Wochen (N=21)
Weitere UE von Interesse	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	5 (23,8%)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	0
Anämie (PT)	0
Exanthem (Rash) (PT)	0
Quelle: GS-US-367-1175 Final CSR CSR: Klinischer Studienbericht; N: Anzahl der Patienten; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir, VOX: Voxilaprevir	

In der Studie G367-1175 trat bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren bei 71,4% der Patienten mindestens ein UE auf. Bei einer Patientin (4,8%) lag eine Hypertonie vor, die als SUE und als Grad 2 eingestuft wurde. Es gab keine UE vom Grad ≥ 3 , keine Abbrüche aufgrund von UE und keine Todesfälle.

Die häufigsten UE (PT, die bei mindestens 10% der Gesamtpopulation auftraten) waren Kopfschmerzen, Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhö, Fatigue, Rhinitis, Asthenie, Schwindel und Husten.

Bei den UE von Interesse zeigten sich Ereignisse aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 5 Patienten (23,8%). Es traten keine psychiatrischen Erkrankungen (SOC), keine Anämien (PT) und keine Exantheme auf.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Gemäß Abschnitt 4.3.2.3.2.1 ist eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der Studie G367-1175 mit der Zulassungspopulation der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren in Deutschland gegeben. Da die UE zudem anhand definierter Kriterien und unabhängig vom Studienort erfasst werden, ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse dieses Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.3 PedsQL – weitere Untersuchungen

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

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

Studie	Operationalisierung
G367-1175	<p>Der PedsQL™ Pediatric Quality of Life Inventory V4.0 SF15 ist ein Fragebogen für Eltern und Kinder verschiedener Altersstufen. Dabei sind unterschiedliche Versionen verfügbar für Eltern von Kleinkindern (2 bis 4 Jahre), für Eltern und junge Kinder (5 bis 7 Jahre), Kinder (8 bis 12 Jahre) und Jugendliche (13 bis 18 Jahre). Aus 15 Fragen werden Scores zu vier Domänen gebildet: Physische Funktionen, emotionale Funktionen, soziale Funktionen und schulische Funktionen, wobei die emotionalen, sozialen und schulischen Funktionen zur Psychosozialen Gesundheit zusammengefasst werden, die Physische Gesundheit besteht aus der Domäne physische Funktionen. Des Weiteren ist ein Gesamtscore berechenbar.</p> <p>Der Fragebogen zum PedsQL wurde von Eltern und Jugendlichen zu Baseline, am Ende der Behandlung (Woche 12 oder bei vorzeitigem Ausscheiden, falls zutreffend) und zu den Follow-up-Wochen 12 und 24 ausgefüllt.</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 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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PedsQL in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
G367-1175	Enfällt ^a	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
<p>a: Gemäß den Vorgaben der Dossievorlage in Anhang 4-F soll eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ausschließlich für RCT erfolgen.</p> <p>ITT: Intention to Treat; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Da es sich bei der Studie G367-1175 um eine nicht-vergleichende Studie handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der PedsQL bei allen eingeschlossenen Patienten erhoben wurde.

Die Rücklaufquote (hinsichtlich der Berechnung des Gesamtscores) lag bei den Fragebögen der Jugendlichen zu allen erhobenen Zeitpunkten bei 100%. Bei den Fragebögen der Eltern lag die

Rücklaufquote zu Baseline, zum Ende der Behandlung und zu Follow-up-Woche 24 bei 95%, zu Follow-up-Woche 12 bei 90%.

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

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 Rahmen dieses Dossiers wird der PedsQL-Fragenbogen als zusätzliche Information bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität deskriptiv aus Vollständigkeits- und Transparenzgründen dargestellt. Aufgrund der nicht-vergleichenden Daten sind die Ergebnisse nicht ausreichend interpretierbar und werden daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Im Folgenden werden die Werte für die Physische und Psychosoziale Gesundheit sowie für den Gesamtscore, basierend auf den Fragebögen für Jugendliche, dargestellt.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

G367-1175	SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg)	
	8 Wochen (N=21)	
	N	MW (SD)
Physische Gesundheit		
Baseline	21	90,7 (13,81)
Zu Behandlungsende	21	88,1 (17,06)
Änderung von Baseline zu Behandlungsende	21	-2,6 (10,20)
Zu Follow-up-Woche 12	21	87,4 (19,21)
Änderung von Baseline zu Follow-up-Woche 12	21	-3,3 (11,87)
Zu Follow-up-Woche 24	21	87,2 (18,22)
Änderung von Baseline zu Follow-up-Woche 24	21	-3,5 (12,72)
Psychosoziale Gesundheit		
Baseline	21	79,8 (14,16)
Zu Behandlungsende	21	83,6 (15,04)
Änderung von Baseline zu Behandlungsende	21	3,8 (7,47)
Zu Follow-up-Woche 12	21	80,0 (16,43)
Änderung von Baseline zu Follow-up-Woche 12	21	0,2 (9,74)
Zu Follow-up-Woche 24	21	81,2 (14,47)
Änderung von Baseline zu Follow-up-Woche 24	21	1,4 (8,81)
Gesamtscore		
Baseline	21	83,4 (12,40)
Zu Behandlungsende	21	85,1 (14,13)
Änderung von Baseline zu Behandlungsende	21	1,7 (5,30)
Zu Follow-up-Woche 12	21	82,5 (16,01)
Änderung von Baseline zu Follow-up-Woche 12	21	-1,0 (8,83)
Zu Follow-up-Woche 24	21	83,2 (14,61)
Änderung von Baseline zu Follow-up-Woche 24	21	-0,2 (8,58)
Quelle: GS-US-367-1175 Final CSR		
CSR: Klinischer Studienbericht; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir		

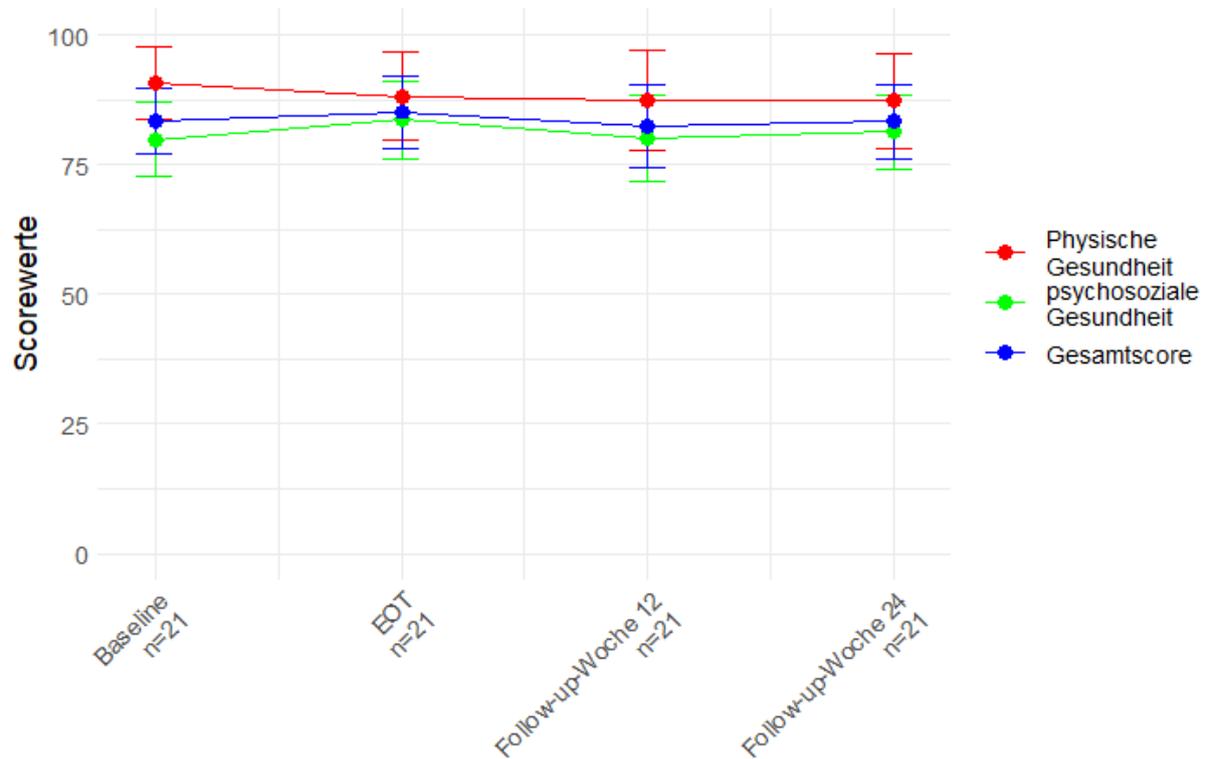


Abbildung 5: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet) aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

EOT: Ende der Behandlung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory
Punkte bezeichnen die arithmetischen Mittel, Fehlerbalken die Standardabweichung.

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

In der Studie G367-1175 in der Population der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren zeigten sich nur marginale Schwankungen hinsichtlich der Physischen Gesundheit, der Psychosozialen Gesundheit und des Gesamtscores. Insgesamt blieb die Beurteilung der Gesundheit aus Sicht der Patienten unter der Therapie mit SOF/VEL/VOX konstant.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Gemäß Abschnitt 4.3.2.3.2.1 ist eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der Studie G342-1143 sowohl mit der Zulassungspopulation der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren in Deutschland gegeben. Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar [17, 47]. Für den PedsQL-Fragebogen liegt eine ausreichende Validierung durch den Nachweis von interner Konsistenz [48], Test-Retest-Reliabilität [49] und interner Validität [50] vor. Der G-BA hat den PedsQL Generic Core Scale als ausreichend validierten und patientenrelevanten Endpunkt bereits in einigen Beschlüssen anerkannt [51-56].

4.3.2.3.4 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, die Vorlage von a priori geplanten Subgruppenanalysen wird jedoch in der Dossievorlage explizit gefordert. In der Studie G367-1175 wurden Subgruppenanalysen ausschließlich für den Endpunkt SVR12 präspezifiziert; diese umfassten die folgenden Subgruppenmerkmale: Geschlecht, Abstammung, Ethnie, Baseline Gewicht, Baseline HCV-RNA, Baseline ALT, vorhergehende HCV-Therapie, Anzahl vorhergehender HCV-Therapien, Ansprechen auf die vorhergehende Therapie, Behandlungsstatus und Adhärenz zum Therapieregime.

Da in der Studie G367-1175 jedoch alle Patienten SVR12 erreichten, wird auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse verzichtet.

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).

G367-1175

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.

Quellen:

- Studienbericht [32]
- Studienregistereinträge [27-31]

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Zu dem zbAM SOF/VEL/VOX wird die Studie G367-1175 vorgelegt, in der PK, Wirksamkeit und Sicherheit von SOF/VEL/VOX bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren mit CHC untersucht wird.

Wie bei Studien mit Kindern und Jugendlichen üblich, wurde die Studie G367-1175 nicht-vergleichend durchgeführt, entsprechend waren direkt vergleichende Studien mit der zVT nicht verfügbar, ebenso konnten wegen fehlender Brückenkompaktoren keine adjustierten direkten Vergleiche nach Bucher et al. durchgeführt werden [57]. Somit werden im Rahmen dieses Dossiers die Endpunkte SVR12, UE und HRQoL nicht-vergleichend dargestellt.

DAA-naive Jugendliche (Teilpopulationen 1a und 1b) sowie DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche (Teilpopulation 2a)

Für DAA-naive Jugendliche mit einer HCV-GT 1-, 4-, 5- oder 6-Infektion (Teilpopulation 1a) legte der G-BA die zVT LDV/SOF oder GLE/PIB fest; für DAA-naive Jugendliche mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion (Teilpopulation 1b) SOF+RBV oder GLE/PIB.

Patienten können nach Versagen einer NS5A-Inhibitor-freien Therapie re-therapiert werden, dementsprechend ergibt sich für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Jugendlichen unabhängig vom HCV-GT (Teilpopulation 2a) die zVT LDV/SOF oder GLE/PIB⁵.

Auf Grundlage der für diese Teilpopulationen bewertungsrelevanten Studie G367-1175 kann eine Überlegenheit von SOF/VEL/VOX gegenüber diesen zVT nicht gezeigt werden (siehe Abschnitt 4.4.2). Somit wird für DAA-naive und DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche (Teilpopulationen 1a, 1b und 2a) kein Zusatznutzen abgeleitet.

DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche (Teilpopulation 2b)

Derzeit gibt es keine zugelassene Therapieoption für DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche mit CHC von 12 bis <18 Jahren (Teilpopulation 2b). DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Erwachsene ab 18 Jahren mit CHC können derzeit nur mit SOF/VEL+RBV für 24 Wochen und SOF/VEL/VOX zulassungsgemäß behandelt werden, lediglich für SOF/VEL/VOX stehen klinische Daten zur Verfügung, die die Wirksamkeit und Sicherheit in dieser besonderen Patientenpopulation betrachten [13]. Somit ergibt sich für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen (Teilpopulation 2b) die zVT beobachtendes Abwarten, diese können dann ab einem Alter von 18 Jahren adäquat behandelt werden. Ohne eine antivirale Therapie ist eine Viruselimination nicht zu erwarten, zumal eine spontane Viruselimination nach dem 4. Lebensjahr nach vertikaler Ansteckung (der wesentliche Infektionsweg bei Kindern und Jugendlichen) äußerst unwahrscheinlich ist [5, 58-60]. Dies bestätigt auch der G-BA im Verfahren zu LDV/SOF und SOF bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren; hier hat der G-BA mit folgender Begründung einen Zusatznutzen von LDV/SOF und SOF im Vergleich zu der ebenfalls nicht antiviral wirksamen zVT BSC festgestellt: „In Anbetracht der gewonnenen Erkenntnisse der bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation chronische Hepatitis C ist nicht davon auszugehen, dass mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ähnlich hohe Ansprechraten erreicht werden. Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit ein Zusatznutzen in der adoleszenten Population gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, [...]“ [41, 42]. Ungeachtet der nicht verfügbaren direkt oder indirekt vergleichenden Evidenz aus RCT ist die Studie G367-

1175 in der hier vorliegenden besonderen Fallkonstellation einer nicht antiviral wirksamen zVT somit geeignet, einen Zusatznutzen zu zeigen.

Daten von erwachsenen DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten zeigten eine hohe Ansprechrate und eine gute Verträglichkeit von SOF/VEL/VOX in dieser Population, die hinsichtlich Behandlungsdauer und Dosierung vergleichbar ist [13]. Da somit ein sehr gut verträgliches zbAM mit einer nahezu 100%igen Heilungsrate mit einer nicht antiviral wirksamen zVT verglichen wird, kann aufgrund der oben beschriebenen Ausnahmesituation im vorliegenden Verfahren somit für DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche von 12 bis <18 Jahren mit CHC unabhängig vom HCV-GT (Teilpopulation 2b) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

SOF/VEL/VOX wurde am 26. Juli 2017 von der Europäischen Kommission für die Behandlung der CHC (alle GT) bei Erwachsenen zugelassen. Im entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren hat der G-BA mit Beschluss vom 15. Februar 2018 für DAA-naive Patienten im Vergleich zu den zVT LDV/SOF (HCV-GT 1, 4, 5 und 6) und SOF+RBV oder SOF/VEL (HCV-GT 2 und 3) keinen Zusatznutzen festgestellt. Für DAA-erfahrene Patienten gilt der Zusatznutzen im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie² ebenfalls als nicht belegt [11].

In nationalen und internationalen Leitlinien wird das pangenotypische Therapieregime SOF/VEL/VOX für therapieerfahrene und therapienaive Erwachsene empfohlen, unabhängig vom HCV-GT, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, sowohl für die Erst- [7] als auch die Re-Therapie [6, 8], wobei die Substanzkombination in der klinischen Praxis im Grunde ausschließlich bei DAA-erfahrenen Patienten eingesetzt wird. Seit der Zulassungserweiterung vom 16. September 2021 steht das pangenotypische SOF/VEL/VOX nun auch Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg zur Verfügung [2].

DAA-naive Jugendliche (Teilpopulationen 1a und 1b) sowie DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche (Teilpopulation 2a)

Für diese Populationen stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. DAA-naive Jugendliche mit HCV-GT 1-, 4-, 5- oder 6-Infektion (Teilpopulation 1a) können zulassungsgemäß mit einer Therapie mit LDV/SOF behandelt werden, für die der G-BA mit Beschluss vom 15. Februar 2018 einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für therapienaive und therapieerfahrene Patienten vergeben hat [41]. Für DAA-naive Jugendliche mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion (Teilpopulation 1b) steht SOF (in Kombination mit RBV) zur Verfügung, auch hierfür wurde vom G-BA mit Beschluss vom 5. April 2018 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vergeben [42]. Mit GLE/PIB und SOF/VEL wurden im März 2019 und im August 2020 weitere DAA-Wirkstoffkombination im Anwendungsgebiet der jugendlichen Patienten von 12 bis <18 Jahren in Europa zugelassen [16, 61]. Ein Zusatznutzen gegenüber den zVT LDV/SOF, respektive LDV/SOF oder GLE/PIB (HCV-GT 1, 4, 5 oder 6) und SOF+RBV, respektive SOF+RBV oder GLE/PIB (HCV-GT 2 oder 3) galt für den G-BA als nicht belegt [43, 62].

DAA-erfahrene, NS5A-naive Patienten (Teilpopulation 2a) können nach Versagen der NS5A-Inhibitor-freien Therapiemittel LDV/SOF oder GLE/PIB re-therapiert werden.

Die Einführung der DAA hat die Therapie der CHC auch bei Jugendlichen drastisch verbessert – so reichen die Heilungsraten unter DAA-basierten Regimen bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit bis an die 100%; dabei werden DAA-naive Jugendliche mit SOF/VEL/VOX standardmäßig lediglich 8 Wochen behandelt [2]. Die bereits bewerteten DAA SOF, LDV/SOF, SOF/VEL und GLE/PIB weisen bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit mit SVR-Raten, die durchweg bei weit über 95% bis hin zu 100% liegen [18-21], eine extrem gute und daher im Grunde kaum verbesserbare virologische Wirksamkeit auf.

SOF/VEL/VOX ist mit den verfügbaren Optionen hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit und Therapiedauer durchaus vergleichbar und weist als pangenotypisches Regime zudem

Vorteile in der Handhabung auf (keine GT-Bestimmung notwendig). Tatsächliche nutzenbewertungsrelevante Unterschiede im Sinne von statistisch signifikanten Vorteilen für SOF/VEL/VOX bei klinischen Endpunkten im Vergleich zur jeweiligen zVT (SOF, LDV/SOF und GLE/PIB) sind in der Teilpopulation der Jugendlichen jedoch nicht zu erwarten.

Aufgrund der bereits vorhandenen Therapieoptionen für DAA-naive und DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche mit CHC von 12 bis <18 Jahren wird für diese Patientenpopulation im vorliegenden Nutzendossier für SOF/VEL/VOX im Vergleich zur den jeweiligen zVT kein Zusatznutzen abgeleitet.

DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche (Teilpopulation 2b)

Zwar wurden in die für dieses Nutzendossier relevanten Studie G367-1175 keine DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen eingeschlossen, allerdings kann für diese Teilpopulation ein Zusatznutzen für SOF/VEL/VOX aufgrund der hier vorliegenden besonderen Fallkonstellation abgeleitet werden, auch wenn davon auszugehen ist, dass es sich bei den DAA-erfahrenen Patienten nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung handelt [4].

Grundsätzlich ist die Re-Therapie nach Versagen einer NS5A-freien Vortherapie klinisch eher unproblematisch, während die Re-Therapie nach Versagen von NS5A-Inhibitoren mit RAV nach wie vor problematisch ist und vor folgendem Hintergrund eine große Herausforderung darstellt. So kann die Wirksamkeit von DAA aufgrund von unter Therapie selektierten RAV des HCV bei der Re-Therapie beeinträchtigt sein [5, 6]. RAV können nach Therapieversagen bei 80-90% der Patienten nachgewiesen werden [5, 63-67], wobei die Dauer der Nachweisbarkeit je nach Substanzklasse variiert: Resistenzen gegen den nukleotidischen NS5B-Polymerase-Inhibitor SOF weisen eine kurze Halbwertszeit auf und sind zudem aufgrund der erheblich beeinträchtigten Fitness der Virusmutanten generell sehr selten [5, 15]; Resistenzen gegen den nicht-nukleosidischen NS5B-Polymerase-Inhibitor Dasabuvir sind in 50% der Fälle nach einem Jahr noch nachweisbar. Während die Nachweisbarkeit von Resistenzen gegen Protease-Inhibitoren von wenigen Monaten bis zu einem Jahr reicht, persistieren die bei Therapieversagen auf einen NS5A-Inhibitor selektierten RAV zumeist über Jahre [5]. Des Weiteren zeigt sich in der Klasse der NS5A-Inhibitoren eine ausgeprägte Kreuzresistenz gegen andere NS5A-Inhibitoren; von besonderer klinischer Relevanz ist dies insbesondere auch vor dem Hintergrund der Tatsache, dass alle für die Ersttherapie empfohlenen und initial eingesetzten Standardtherapieregime einen NS5A-Inhibitor enthalten [5, 7, 8] und daher bei den allermeisten Patienten mit DAA-Versagen ein Versagen unter einer NS5A-Inhibitor-haltigen Therapie vorliegt.

Die klinische Evidenz zur Wiederbehandlung bei DAA-Versagen ist generell begrenzt und die therapeutischen Optionen sind limitiert. Grundsätzlich nicht empfehlenswert ist sowohl gemäß DGVS als auch gemäß der aktuellen EASL-Leitlinie eine Wiederholung des eingesetzten DAA-Therapieregimes ohne Beachtung von viralen Resistenzen [5-7]. Für erwachsene Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Versagen auf eine vorherige DAA-Therapie wird eine Therapie für 12 Wochen mit dem seit Juli 2017 für Erwachsene zugelassenen

SOF/VEL/VOX empfohlen [6, 7]. Speziell für DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es aktuell keine zugelassenen Re-Therapieoptionen. Somit ergibt sich für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen die zVT beobachtendes Abwarten, diese können dann ab einem Alter von 18 Jahren adäquat behandelt werden. Ohne eine antivirale Therapie ist eine Viruselimination nicht zu erwarten, zumal eine spontane Viruselimination nach dem 4. Lebensjahr nach vertikaler Ansteckung (der wesentliche Infektionsweg bei Kindern und Jugendlichen) äußerst unwahrscheinlich ist [5, 58-60]. Dies bestätigt auch der G-BA im Verfahren zu LDV/SOF und SOF bei Jugendlichen mit CHC im Alter von 12 bis <18 Jahren; hier hat der G-BA mit folgender Begründung einen Zusatznutzen von LDV/SOF und SOF im Vergleich zu der ebenfalls nicht antiviral wirksamen zVT BSC festgestellt: „In Anbetracht der gewonnenen Erkenntnisse der bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation chronische Hepatitis C ist nicht davon auszugehen, dass mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ähnlich hohe Ansprechraten erreicht werden. Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit ein Zusatznutzen in der adoleszenten Population gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, [...]“ [41, 42].

Mit der Erweiterung der Zulassung des pangenotypischen Therapieregimes SOF/VEL/VOX können nun jedoch bei sehr guter Verträglichkeit und einer kurzen Therapiedauer von nur 8-12 Wochen alle Jugendlichen mit CHC von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg, unabhängig vom HCV-GT und vom Versagen einer vorherigen (DAA-, respektive NS5A-haltigen) Therapie behandelt werden.

Daten von erwachsenen DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten zeigten eine hohe Ansprechrate von SOF/VEL/VOX (SVR12 von 96,3% bei insgesamt 273 untersuchten Patienten) und eine gute Verträglichkeit (SUE bei 1,8% und Therapieabbruch aufgrund von UE bei 0,4% der Patienten sowie keine Todesfälle bei insgesamt 273 untersuchten Patienten) in dieser Population, die hinsichtlich Behandlungsdauer und Dosierung mit der Population der Jugendlichen vergleichbar ist [13]. Da somit ein sehr gut verträgliches zbAM mit einer nahezu 100%igen Heilungsrate mit einer nicht antiviral wirksamen zVT verglichen wird, kann aufgrund der oben beschriebenen Ausnahmesituation im vorliegenden Verfahren somit für DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche mit CHC von 12 bis <18 Jahren unabhängig vom HCV-GT (Teilpopulation 2b) ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** abgeleitet werden. Da kein direkter Vergleich von SOF/VEL/VOX mit der zVT beobachtendes Abwarten verfügbar ist, kann der Zusatznutzen **nicht quantifiziert** werden.

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 4-49: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche mit CHC von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg	Nicht-quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind dem pharmazeutischen Unternehmer nach Durchführung der Recherche (siehe Abschnitt 4.3.1.1) keine RCT bekannt, welche SOF/VEL/VOX als Intervention in den hier relevanten Patientenpopulationen der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahre untersuchen.

Daher wurden zur Bewertung des Zusatznutzens auch Studien eines geringeren Evidenzlevels in Betracht gezogen, sofern sie die Einschlusskriterien für weitere Untersuchungen im Anwendungsgebiet erfüllen.

Die Zulassung beruht auf einer nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studie (G367-1175). Diese Studie wurde den Angaben in der VerFO [17] entsprechend als beste verfügbare Evidenz im Dossier dargestellt, und ist vor folgendem Hintergrund für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet: In bestimmten Situationen ist es angemessen, Bewertungsentscheidungen auf der Grundlage geeigneter Unterlagen einer niedrigeren

Evidenzstufe, z. B. nicht-vergleichender Studien, zu treffen (vgl. [41, 42, 68]) – hierzu schreibt der G-BA in den Tragenden Gründen zu der Zulassungserweiterung von LDV/SOF und SOF auf jugendliche Patienten [12 bis <18 Jahre] wie folgt: „Trotz des Studiendesigns in Form einer einarmigen Studie ist es aufgrund der besonderen Datenlage möglich, auf Basis der vorliegenden Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen von [Ledipasvir/]Sofosbuvir zu treffen.“ Eine solche Fallkonstellation liegt hier vor (zur ausführlichen Begründung siehe Abschnitt 4.4.1).

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²², Molenberghs 2010²³). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁴) 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

²² Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²³ 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.

²⁴ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁵) 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.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

- [1] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2017. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=85506497&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=13351080&p_ityp=H&p_fid= (aufgerufen am: 16.09.2021).
- [2] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Vosevi[®] 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir). Stand der Information: September 2021.
- [3] Gilead Sciences Inc. Section 2.5 – Clinical Overview: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-dose Combination. 5. Dezember 2016.

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

- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-110. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren. 24. Juni 2021.
- [5] 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.
- [6] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 021/012. Addendum. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2020 Nov;58(11):1110-31.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. Journal of hepatology. 2020 Nov;73(5):1170-218.
- [8] World Health Organisation. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis c virus infection. Version July 2018.
- [9] Ghany MG, Morgan TR, AASLD-IDSAs Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Hepatology. 2020 Feb;71(2):686-721.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®). Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen – Modul 4A. 3. August 2017.
- [14] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Harvoni® 90 mg/400 mg und 45 mg/200 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: August 2021.
- [15] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Sovaldi® 400 mg und 200 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2021.
- [16] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand der Information: Juni 2021.
- [17] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 1. April 2021). Stand: 3. August 2021.
- [18] 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.

- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®). Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen zwischen 12 und <18 Jahren – Modul 4A. 4. April 2019.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sofosbuvir (Sovaldi®). Chronische Hepatitis C – Modul 4A. 17. Januar 2014.
- [25] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®). Chronische Hepatitis C – Modul 4A. 20. November 2014.
- [26] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®). Chronische Hepatitis C – Modul 4A. 13. Juli 2016.
- [27] ClinicalTrials.gov. 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. 2020. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03820258?cond=NCT03820258&draw=2&rank=1> (aufgerufen am: 28.07.2021).
- [28] EU-CTR. 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 Children with Chronic HCV Infection. 0000. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000480-87 (aufgerufen am: 28.07.2021).
- [29] WHO-ICTRP. 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 2020. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000480-87-DE> (aufgerufen am: 28.07.2021).
- [30] WHO-ICTRP. 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 2020. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000480-87-GB> (aufgerufen am: 28.07.2021).

- [31] WHO-ICTRP. 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 2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03820258> (aufgerufen am: 28.07.2021).
- [32] Gilead Sciences Inc. Final Clinical Study Report: 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. GS-US-367-1175. 2020.
- [33] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen und Inzidenz 2004-2021 bei Jugendlichen. 2021. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (aufgerufen am: 16.08.2021).
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, ≥ 6 und < 18 Jahre). 1. April 2021.
- [44] 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.
- [45] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment. November 2017.
- [46] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 380. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 30. März 2016.
- [47] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 6.0. vom 5. November 2020.
- [48] 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.
- [49] Connelly M, Rapoff MA. Assessing health-related quality of life in children with recurrent headache: reliability and validity of the PedsQLTM 4.0 in a pediatric headache sample. *J Pediatr Psychol.* 2006 Aug;31(7):698-702.
- [50] 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.
- [51] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Cerliponase alfa. 2. Oktober 2017.
- [52] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cerliponase alfa. 21. Dezember 2017.
- [53] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Sebelipase alfa. 4. Januar 2016.
- [54] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nusinersen. 21. Dezember 2017.
- [55] Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Nusinersen. 2. Oktober 2017.

- [56] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sebelipase alfa. 17. März 2016.
- [57] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*. 1997 Jun;50(6):683-91.
- [58] Pawlowska M, Domagalski K, Pniewska A, Smok B, Halota W, Tretyn A. What's new in hepatitis C virus infections in children? *World journal of gastroenterology*. 2015 Oct 14;21(38):10783-9.
- [59] Tovo PA, Calitri C, Scolfaro C, Gabiano C, Garazzino S. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World journal of gastroenterology*. 2016 Jan 28;22(4):1382-92.
- [60] Wirth S, Kelly D, Sokal E, Socha P, Mieli-Vergani G, Dhawan A, et al. Guidance for clinical trials for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011 Feb;52(2):233-7.
- [61] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Epclusa® 400 mg/100 mg und 200 mg/50 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand der Information: Juli 2021.
- [62] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis < 18 Jahre). 17. Oktober 2019.
- [63] Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*. 2014 May 15;370(20):1889-98.
- [64] Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *The New England journal of medicine*. 2015 Dec 31;373(27):2599-607.
- [65] Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine*. 2015 Jul 07;163(1):1-13.
- [66] Susser S, Dietz J, Vermehren J, Peiffer K-H, Passmann S, Perner D, et al. European RAVs database: frequency and characteristics of RAVs in treatment-naive and DAA-experienced patients (oral presentation). *Journal of hepatology*. 2016;64(Suppl 2):139.
- [67] Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Etzkorn K, Rojter S, et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology*. 2016 Aug;64(2):370-80.
- [68] Gemeinsamer Bundesausschuss. Pressemitteilung Nr. 32. Frühe Nutzenbewertung: Beträchtlicher Zusatznutzen für Wirkstoff gegen chronische Hepatitis C. 2014.
- [69] 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 ²⁶] – 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

²⁶ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel***DAA-naive (Teilpopulationen 1a und 1b) und DAA-erfahrene, NS5A-naive (Teilpopulation 2a) und DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche von 12 bis <18 Jahren (Teilpopulation 2b)***

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zbAM unter der Fragestellung, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-50, Tabelle 4-51 und Tabelle 4-52 dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2, Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4) prädefinierten Kriterien selektiert. Die Selektion erfolgte entsprechend den Teilpopulationen für Jugendliche von 12 bis <18 Jahren. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28. Juli 2021
Zeitsegment	1947 bis 2021, 27. Juli
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [69]

Tabelle 4-50 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 28. Juli 2021

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic hepatitis C/ or exp hepatitis non A non B/ or exp hepatitis C/	124.011
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	191.400
3	1 or 2	192.521
4	exp sofosbuvir plus velpatasvir plus voxilaprevir/ or exp voxilaprevir/	522
5	((sofosbuvir* and velpatasvir* and voxilaprevir*) or (SOF* and VEL* and VOX*)).mp.	713
6	("sofosbuvir*/velpatasvir*/voxilaprevir*" or "SOF*/VEL*/VOX*").mp.	218
7	(voxilaprevir* or VOX* or vosevi* or GS9857* or GS-9857* or 1535212-07-7).mp. or 1535212-07-7.rn.	55.845
8	4 or 5 or 6 or 7	55.845
9	3 and 8	651
10	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1.974.088
11	9 and 10	59

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	28. Juli 2021
Zeitsegment	1946 bis 2021, 27. Juli
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (modifiziert) [69]

Tabelle 4-51 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis heute:
28. Juli 2021

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or exp Hepatitis C, Chronic/	66.473
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	110.160
3	1 or 2	110.160
4	((sofosbuvir* and velpatasvir* and voxilaprevir*) or (SOF* and VEL* and VOX*)).mp.	142
5	("sofosbuvir*/velpatasvir*/voxilaprevir*" or "SOF*/VEL*/VOX*").mp.	78
6	(voxilaprevir* or VOX* or vosevi* or GS9857* or GS-9857* or 1535212-07-7).mp. or 1535212-07-7.rn.	32.804
7	4 or 5 or 6	32.804
8	3 and 7	157
9	randomi#ed controlled trial.pt. or (randomi#ed or placebo).mp.	1.011.089
10	8 and 9	19

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28. Juli 2021
Zeitsegment	Juni 2021
Suchfilter	Kein Filter

Tabelle 4-52 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 28. Juli 2021

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C, Chronic/ or exp Hepatitis C/	3374
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	11.204
3	1 or 2	11.204
4	((sofosbuvir* and velpatasvir* and voxilaprevir*) or (SOF* and VEL* and VOX*)).mp.	49
5	("sofosbuvir*/velpatasvir*/voxilaprevir*" or "SOF*/VEL*/VOX*").mp.	34
6	(voxilaprevir* or VOX* or vosevi* or GS9857* or GS-9857* or 1535212-07-7).mp.	1.717
7	4 or 5 or 6	1.717
8	3 and 7	56

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***DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche von 12 bis <18 Jahren (Teilpopulation 2b)***

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zbAM unter der Fragestellung, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-53 dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-4) prädefinierten Kriterien selektiert. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.2.3.1.2 durchgeführt.

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28. Juli 2021
Zeitsegment	1947 bis 2021, 27. Juli
Suchfilter	Kein Filter

Tabelle 4-53 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute:
28. Juli 2021

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic hepatitis C/ or exp hepatitis non A non B/ or exp hepatitis C/	124.011
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	191.400
3	1 or 2	192.521
4	exp sofosbuvir plus velpatasvir plus voxilaprevir/ or exp voxilaprevir/	522
5	((sofosbuvir* and velpatasvir* and voxilaprevir*) or (SOF* and VEL* and VOX*)).mp.	713
6	("sofosbuvir*/velpatasvir*/voxilaprevir*" or "SOF*/VEL*/VOX*").mp.	218
7	(voxilaprevir* or VOX* or vosevi* or GS9857* or GS-9857* or 1535212-07-7).mp. or 1535212-07-7.rn.	55.845
8	4 or 5 or 6 or 7	55.845
9	3 and 8	651

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	28. Juli 2021
Zeitsegment	1946 bis 2021, 27. Juli
Suchfilter	Kein Filter

Tabelle 4-54 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 bis heute:

28. Juli 2021

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or exp Hepatitis C, Chronic/	66.473
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	110.160
3	1 or 2	110.160
4	((sofosbuvir* and velpatasvir* and voxilaprevir*) or (SOF* and VEL* and VOX*)).mp.	142
5	("sofosbuvir*/velpatasvir*/voxilaprevir*" or "SOF*/VEL*/VOX*").mp.	78
6	(voxilaprevir* or VOX* or vosevi* or GS9857* or GS-9857* or 1535212-07-7).mp. or 1535212-07-7.rn.	32.804
7	4 or 5 or 6	32.804
8	3 and 7	157

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials June 2021; EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to July 21, 2021; EBM Reviews – Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016; EBM Reviews – Health Technology Assessment 4th Quarter 2016; EBM Reviews – NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	June 2021; 2005 to July 21, 2021; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016
Zeitsegment	Februar 2021
Suchfilter	Kein Filter

Tabelle 4-55 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 28. Juli 2021

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C, Chronic/ or exp Hepatitis C/	3.674
2	(HCV* or CHC* or chroni* hepatiti* C or hepatiti* C).mp.	12.117
3	1 or 2	12.117
4	((sofosbuvir* and velpatasvir* and voxilaprevir*) or (SOF* and VEL* and VOX*)),mp.	50
5	("sofosbuvir*/velpatasvir*/voxilaprevir*" or "SOF*/VEL*/VOX*").mp.	34
6	(voxilaprevir* or VOX* or vosevi* or GS9857* or GS-9857* or 1535212-07-7).mp.	1.741
7	4 or 5 or 6	1.741
8	3 and 7	61

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

DAA-naive (Teilpopulationen 1a und 1b) und DAA-erfahrene, NS5A-naive (Teilpopulation 2a) und DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche von 12 bis <18 Jahren (Teilpopulation 2b)

Die Suche nach registrierten Studien mit dem zBAM SOF/VEL/VOX erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2, Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4) prädefinierten Kriterien selektiert. Die Selektion erfolgte entsprechend den Teilpopulationen für Jugendliche von 12 bis <18 Jahren. 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	28. Juli 2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND Voxilaprevir OR VOX OR Vosevi OR GS-9857 OR GS9857 OR SOF/VEL/VOX OR Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir [Intervention] AND HCV OR CHC OR Hepatitis OR Hepatitis C, Chronic [Condition]
Treffer	26

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28. Juli 2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Voxilaprevir OR VOX OR Vosevi OR (GS-9857) OR GS9857 OR (1535212-07-7) OR SOF/VEL/VOX OR Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir [search query]
Treffer	11

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	28. Juli 2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Voxilaprevir OR VOX OR Vosevi OR GS-9857 OR GS 9857 OR 1535212-07-7 OR SOF/VEL/VOX OR Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir [Intervention]
Treffer	46 Einträge für 35 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***DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche von 12 bis <18 Jahren (Teilpopulation 2b)***

Die Suche nach registrierten Studien mit dem zbAM SOF/VEL/VOX erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Studien wurden gemäß den in 4.2.2 (Tabelle 4-4) prädefinierten Kriterien selektiert. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.2.3.1.3 durchgeführt.

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	28. Juli 2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND Voxilaprevir OR VOX OR Vosevi OR GS-9857 OR GS9857 OR SOF/VEL/VOX OR Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir [Intervention] AND HCV OR CHC OR Hepatitis OR Hepatitis C, Chronic [Condition]
Treffer	26

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28. Juli 2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Voxilaprevir OR VOX OR Vosevi OR (GS-9857) OR GS9857 OR (1535212-07-7) OR SOF/VEL/VOX OR Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir [search query]
Treffer	11

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO-ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	28. Juli 2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Voxilaprevir OR VOX OR Vosevi OR GS-9857 OR GS 9857 OR 1535212-07-7 OR SOF/VEL/VOX OR Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir [Intervention]
Treffer	46 Einträge für 35 Studien

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

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

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

DAA-naive (Teilpopulationen 1a und 1b) und DAA-erfahrene, NS5A-naive (Teilpopulation 2a) und DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche von 12 bis <18 Jahren (Teilpopulation 2b)

#	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Sarrazin C.; Cooper C.L.; Manns M.P.; Reddy K.R.; Kowdley K.V.; Roberts S.K.; Dvory-Sobol H.; Svarovskia E.; Martin R.; Camus G.; Doehle B.P.; Stamm L.M.; Hyland R.H.; Brainard D.M.; Mo H.; Gordon S.C.; Bourliere M.; Zeuzem S.; Flamm S.L.. 2018. No impact of resistance-associated substitutions on the efficacy of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for 12weeks in HCV DAA-experienced patients.. Journal of Hepatology. , 69 (6) (pp 1221-1230)	A1 Falsche Population

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche (Teilpopulation 2b)

#	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Da B.L.; Lourdasamy V.; Kushner T.; Dieterich D.; Saberi B.. 2021. Efficacy of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in direct-acting antiviral experienced patients with hepatitis C virus.. European Journal of Gastroenterology and Hepatology., (pp 859-861)	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
2.	Papaluca T.; Roberts S.K.; Strasser S.I.; Stuart K.A.; Farrell G.; MacQuillan G.; Dore G.J.; Wade A.J.; George J.; Hazeldine S.; O'Beirne J.; Wigg A.; Fisher L.; McGarity B.; Sawhney R.; Sinclair M.; Thomas J.; Valiozis I.; Weltman M.; Wilson M.; Woodward A.; Ahlenstiel G.; Haque M.; Levy M.; Prewett E.; Sievert W.; Sood S.; Tse E.; Valaydon Z.; Bowden S.; Douglas M.; New K.; O'Keefe J.; Hellard M.; Doyle J.; Stoove M.; Thompson A.J.. 2020. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for HCV NS5A-inhibitor experienced patients with difficult to cure characteristics.. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America., (no pagination)	A1 Falsche Population
3.	Pearlman B.; Perrys M.; Hinds A.. 2019. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for Previous Treatment Failures With Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Infection.. American Journal of Gastroenterology. , 114 (9) (pp 1550-1552)	A1 Falsche Population
4.	Perez A.B.; Chueca N.; Garcia-Deltoro M.; Martinez-Sapina A.M.; Lara-Perez M.M.; Garcia-Bujalance S.; Aldamiz-Echevarria T.; Vera-Mendez F.J.; Pineda J.A.; Casado M.; Pascasio J.M.; Salmeron J.; Alados-Arboledas J.C.; Poyato A.; Tellez F.; Rivero-Juarez A.; Merino D.; Vivancos-Gallego M.J.; Rosales-Zabal J.M.; Garcia F.. 2019. High efficacy of resistance-guided retreatment of HCV patients failing NS5A inhibitors in the real world.. Journal of Hepatology. , 71 (5) (pp 876-888)	A1 Falsche Population
5.	Ponti M.L.; Comitini F.; Murgia D.; Ganga R.; Canu R.; Dessi C.; Foschini M.L.; Leoni G.; Morittu M.; Perra M.; Pilia M.P.; Casini M.R.; Zappu A.; Origa R.. 2019. Impact of the direct-acting antiviral agents (DAAs) on chronic hepatitis C in Sardinian patients with transfusion-dependent Thalassemia major.. Digestive and Liver Disease. , 51 (4) (pp 561-567)	A1 Falsche Population
6.	Sarrazin C.; Cooper C.L.; Manns M.P.; Reddy K.R.; Kowdley K.V.; Roberts S.K.; Dvory-Sobol H.; Svarovskia E.; Martin R.; Camus G.; Doehle B.P.; Stamm L.M.; Hyland R.H.; Brainard D.M.; Mo H.; Gordon S.C.; Bourliere M.; Zeuzem S.; Flamm S.L.. 2018. No impact of resistance-associated substitutions on the efficacy of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for 12weeks in HCV DAA-experienced patients.. Journal of Hepatology. , 69 (6) (pp 1221-1230)	A1 Falsche Population
7.	Younossi Z.M.; Stepanova M.; Younossi I.; Papatheodoridis G.; Janssen H.L.A.; Agarwal K.; Nguyen M.H.; Gane E.; Tsai N.; Nader F.. 2019. Patient-reported outcomes in patients chronic viral hepatitis without cirrhosis: The impact of hepatitis B and C viral replication.. Liver International. , 39 (10) (pp 1837-1844)	A1 Falsche Population

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

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

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

DAA-naive (Teilpopulationen 1a und 1b) und DAA-erfahrene, NS5A-naive (Teilpopulation 2a) und DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche von 12 bis <18 Jahren (Teilpopulation 2b)

Tabelle 4-56 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – DAA-naive und DAA-erfahrene Jugendliche

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D)	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-8)
ClinicalTrials.gov	26	(Laufende Nr. 1-26)	0
EU-CTR	11	(Laufende Nr. 27-37)	0
WHO-ICTRP	35	(Laufende Nr. 38-72)	0
Summe	$\Sigma=72$	$\Sigma=72$	$\Sigma=0$

Tabelle 4-57: (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – DAA-naive und DAA-erfahrene Jugendliche

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT02185794	Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Voxilaprevir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185794	A1 Falsche Population
(2)	NCT02202980	Efficacy and Safety of Oral Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202980	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(3)	NCT02378935	Safety and Efficacy of Voxilaprevir Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02378935	A1 Falsche Population
(4)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02378961	A1 Falsche Population
(5)	NCT02397707	Pharmacokinetics of Voxilaprevir in Adults With Normal Hepatic Function and Moderate or Severe Hepatic Impairment. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397707	A1 Falsche Population
(6)	NCT02402452	Pharmacokinetics of Voxilaprevir in Adults With Normal Renal Function and Severe Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402452	A1 Falsche Population
(7)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02510300	A5 Falscher Studientyp
(8)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533427	A1 Falsche Population
(9)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536313	A1 Falsche Population
(10)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607735	A1 Falsche Population
(11)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607800	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(12)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639247	A1 Falsche Population
(13)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639338	A1 Falsche Population
(14)	NCT02745535	Safety, Tolerability and Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Subjects With Previous DAA Experience. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745535	A1 Falsche Population
(15)	NCT02938013	deLIVER: Direct Acting Antiviral Effects on the Liver. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938013	A1 Falsche Population
(16)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118843	A1 Falsche Population
(17)	NCT03164902	Digimeds to Optimize Adherence in Patients With Hepatitis C and Increased Risk for Nonadherence. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164902	A1 Falsche Population
(18)	NCT03619837	Prevention of De Novo HCV With Antiviral HCV Therapy Post-Liver and Post-Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619837	A1 Falsche Population
(19)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820258	A5 Falscher Studientyp
(20)	NCT03823911	Cardiovascular Disease in HIV and Hepatitis C: Risk Outcomes After Hepatitis C Eradication. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823911	A1 Falsche Population
(21)	NCT03888729	Simplifying HCV Treatment in Rwanda for Elsewhere in the Developing World: Pangenotypic and Retreatment Study (SHARED3). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03888729	A1 Falsche Population
(22)	NCT03949764	The Kentucky Viral Hepatitis Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03949764	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(23)	NCT04211909	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211909	A1 Falsche Population
(24)	NCT04662138	Safety and Efficacy of Different Antiviral Regimens for Hepatitis C Virus Relapse. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04662138	A1 Falsche Population
(25)	NCT04695769	Combined Ribavirin With Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in Retreatment of Chronic Hepatitis C Non-responders. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04695769	A1 Falsche Population
(26)	NCT04952207	Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for the Treatment of Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04952207	A1 Falsche Population
EU-CTR			
(27)	2011-000945-19	A Long Term Follow-up Registry for Subjects Who Achieve a Sustained Virologic Response to Treatment in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	A5 Falscher Studientyp
(28)	2011-000946-39	A Long Term Follow-up Registry Study of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A5 Falscher Studientyp
(29)	2014-001249-26	A Registry for Subjects with Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment with a Sofosbuvir-Based Regimen without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection in Gilead-.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001249-26	A5 Falscher Studientyp
(30)	2014-004674-42	A Long Term Follow-up Registry for Adolescent and Pediatric Subjects Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004674-42	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(31)	2015-002996-12	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir f.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002996-12	A1 Falsche Population
(32)	2015-003167-10	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003167-10	A1 Falsche Population
(33)	2015-003455-21	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Di.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003455-21	A1 Falsche Population
(34)	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/Velpe.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003460-36	A1 Falsche Population
(35)	2016-004876-23	A Single Arm, Open Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir(GLE)/Pibrentasvir(PIB) in Treatment Naïve Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1 – 6 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004876-23	A1 Falsche Population
(36)	2017-000179-98	An Open-Label Study to Evaluate the Safety And Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000179-98	A1 Falsche Population
(37)	2018-000480-87	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed Dose Combination in Adolescents and Chil.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000480-87	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
WHO-ICTRP			
(38)	DRKS00008818	A Phase 1 Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of GS-9857 in Subjects With Normal Renal Function and Severe Renal Impairment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008818	A1 Falsche Population
(39)	DRKS00008818	A Phase 1 Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of GS-9857 in Subjects With Normal Renal Function and Severe Renal Impairment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008818	A1 Falsche Population
(40)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000945-19-DE	A5 Falscher Studientyp
(41)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002996-12-GB	A1 Falsche Population
(42)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003167-10-DE	A1 Falsche Population
(43)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003455-21-DE	A1 Falsche Population
(44)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003460-36-DE	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(45)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000179-98-GB	A1 Falsche Population
(46)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000480-87-DE	A5 Falscher Studientyp
(47)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000480-87-GB	A5 Falscher Studientyp
(48)	IRCT20180329039159N2	Effect of PRP to prevent MRONJ after dental extraction. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180329039159N2	A1 Falsche Population
(49)	NCT02185794	Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Voxilaprevir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02185794	A1 Falsche Population
(50)	NCT02202980	Efficacy and Safety of Oral Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202980	A1 Falsche Population
(51)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292706	A1 Falsche Population
(52)	NCT02378935	Safety and Efficacy of Voxilaprevir Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02378935	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(53)	NCT02378961	Safety and Efficacy of Voxilaprevir Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Non-Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02378961	A1 Falsche Population
(54)	NCT02397707	Pharmacokinetics of Voxilaprevir in Adults With Normal Hepatic Function and Moderate or Severe Hepatic Impairment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397707	A1 Falsche Population
(55)	NCT02402452	Pharmacokinetics of Voxilaprevir in Adults With Normal Renal Function and Severe Renal Impairment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02402452	A1 Falsche Population
(56)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02510300	A5 Falscher Studientyp
(57)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02510300	A5 Falscher Studientyp
(58)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02533427	A1 Falsche Population
(59)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02536313	A1 Falsche Population
(60)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607735	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(61)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607800	A1 Falsche Population
(62)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639247	A1 Falsche Population
(63)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639338	A1 Falsche Population
(64)	NCT02745535	Safety, Tolerability and Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Subjects With Previous DAA Experience. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02745535	A1 Falsche Population
(65)	NCT02938013	deLIVER: Direct Acting Antiviral Effects on the Liver. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02938013	A1 Falsche Population
(66)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03118843	A1 Falsche Population
(67)	NCT03619837	Prevention of De Novo HCV With Antiviral HCV Therapy Post-Liver and Post-Kidney Transplant. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03619837	A5 Falscher Studientyp
(68)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03820258	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(69)	NCT03888729	Simplifying HCV Treatment in Rwanda for Elsewhere in the Developing World: Pangenotypic and Retreatment Study (SHARED3). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03888729	A1 Falsche Population
(70)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04211909	A1 Falsche Population
(71)	RBR-5pn79s	Effectiveness of speech therapy for the elderly with vocal alterations. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-5pn79s	A1 Falsche Population
(72)	RBR-5pn79s	Effectiveness of speech therapy for the elderly with vocal alterations. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-5pn79s	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**DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche (Teilpopulation 2b)**

Tabelle 4-58 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D)	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-32)
ClinicalTrials.gov	26	(Laufende Nr. 1-25)	1
EU-CTR	11	(Laufende Nr. 26-35)	1
WHO-ICTRP	35	(Laufende Nr. 36-67)	3
Summe	$\Sigma=72$	$\Sigma=67$	$\Sigma=5$

Tabelle 4-59: (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT02185794	Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Voxilaprevir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185794	A1 Falsche Population
(2)	NCT02202980	Efficacy and Safety of Oral Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202980	A1 Falsche Population
(3)	NCT02378935	Safety and Efficacy of Voxilaprevir Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02378935	A1 Falsche Population
(4)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02378961	A1 Falsche Population
(5)	NCT02397707	Pharmacokinetics of Voxilaprevir in Adults With Normal Hepatic Function and Moderate or Severe Hepatic Impairment. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397707	A1 Falsche Population
(6)	NCT02402452	Pharmacokinetics of Voxilaprevir in Adults With Normal Renal Function and Severe Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402452	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(7)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02510300	A5 Falscher Studientyp
(8)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533427	A1 Falsche Population
(9)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536313	A1 Falsche Population
(10)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607735	A1 Falsche Population
(11)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607800	A1 Falsche Population
(12)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639247	A1 Falsche Population
(13)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639338	A1 Falsche Population
(14)	NCT02745535	Safety, Tolerability and Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Subjects With Previous DAA Experience. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745535	A1 Falsche Population
(15)	NCT02938013	deLIVER: Direct Acting Antiviral Effects on the Liver. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938013	A1 Falsche Population
(16)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118843	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(17)	NCT03164902	Digimeds to Optimize Adherence in Patients With Hepatitis C and Increased Risk for Nonadherence. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164902	A1 Falsche Population
(18)	NCT03619837	Prevention of De Novo HCV With Antiviral HCV Therapy Post-Liver and Post-Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619837	A1 Falsche Population
(19)	NCT03823911	Cardiovascular Disease in HIV and Hepatitis C: Risk Outcomes After Hepatitis C Eradication. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823911	A1 Falsche Population
(20)	NCT03888729	Simplifying HCV Treatment in Rwanda for Elsewhere in the Developing World: Pangenotypic and Retreatment Study (SHARED3). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03888729	A1 Falsche Population
(21)	NCT03949764	The Kentucky Viral Hepatitis Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03949764	A1 Falsche Population
(22)	NCT04211909	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211909	A1 Falsche Population
(23)	NCT04662138	Safety and Efficacy of Different Antiviral Regimens for Hepatitis C Virus Relapse. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04662138	A1 Falsche Population
(24)	NCT04695769	Combined Ribavirin With Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in Retreatment of Chronic Hepatitis C Non-responders. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04695769	A1 Falsche Population
(25)	NCT04952207	Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for the Treatment of Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04952207	A1 Falsche Population
EU-CTR			
(26)	2011-000945-19	A Long Term Follow-up Registry for Subjects Who Achieve a Sustained Virologic Response to Treatment in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19	A5 Falscher Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(27)	2011-000946-39	A Long Term Follow-up Registry Study of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39	A5 Falscher Studientyp
(28)	2014-001249-26	A Registry for Subjects with Cirrhosis Who Achieve a Sustained Virologic Response Following Treatment with a Sofosbuvir-Based Regimen without Interferon for Chronic Hepatitis C Infection in Gilead-.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001249-26	A5 Falscher Studientyp
(29)	2014-004674-42	A Long Term Follow-up Registry for Adolescent and Pediatric Subjects Who Received a Gilead Hepatitis C Virus Direct Acting Antiviral (DAA) in Gilead-Sponsored Chronic Hepatitis C Infection Trials. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004674-42	A5 Falscher Studientyp
(30)	2015-002996-12	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir f.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002996-12	A1 Falsche Population
(31)	2015-003167-10	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks and Sofosbuvir/Velpatasvir EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003167-10	A1 Falsche Population
(32)	2015-003455-21	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Di.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003455-21	A1 Falsche Population
(33)	2015-003460-36	A Phase 3, Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/GS-9857 Fixed-Dose Combination for 8 Weeks Compared to Sofosbuvir/Velpa.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003460-36	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(34)	2016-004876-23	A Single Arm, Open Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir(GLE)/Pibrentasvir(PIB) in Treatment Naïve Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1 – 6 EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004876-23	A1 Falsche Population
(35)	2017-000179-98	An Open-Label Study to Evaluate the Safety And Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000179-98	A1 Falsche Population
WHO-ICTRP			
(36)	DRKS00008818	A Phase 1 Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of GS-9857 in Subjects With Normal Renal Function and Severe Renal Impairment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008818	A1 Falsche Population
(37)	DRKS00008818	A Phase 1 Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of GS-9857 in Subjects With Normal Renal Function and Severe Renal Impairment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008818	A1 Falsche Population
(38)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000945-19-DE	A5 Falscher Studientyp
(39)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002996-12-GB	A1 Falsche Population
(40)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003167-10-DE	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(41)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003455-21-DE	A1 Falsche Population
(42)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003460-36-DE	A1 Falsche Population
(43)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000179-98-GB	A1 Falsche Population
(44)	IRCT20180329039159N2	Effect of PRP to prevent MRONJ after dental extraction. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180329039159N2	A1 Falsche Population
(45)	NCT02185794	Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Voxilaprevir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02185794	A1 Falsche Population
(46)	NCT02202980	Efficacy and Safety of Oral Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202980	A1 Falsche Population
(47)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292706	A1 Falsche Population
(48)	NCT02378935	Safety and Efficacy of Voxilaprevir Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02378935	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(49)	NCT02378961	Safety and Efficacy of Voxilaprevir Plus Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Adults With Chronic Non-Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02378961	A1 Falsche Population
(50)	NCT02397707	Pharmacokinetics of Voxilaprevir in Adults With Normal Hepatic Function and Moderate or Severe Hepatic Impairment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397707	A1 Falsche Population
(51)	NCT02402452	Pharmacokinetics of Voxilaprevir in Adults With Normal Renal Function and Severe Renal Impairment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02402452	A1 Falsche Population
(52)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02510300	A5 Falscher Studientyp
(53)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02510300	A5 Falscher Studientyp
(54)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02533427	A1 Falsche Population
(55)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02536313	A1 Falsche Population
(56)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607735	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(57)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607800	A1 Falsche Population
(58)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639247	A1 Falsche Population
(59)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639338	A1 Falsche Population
(60)	NCT02745535	Safety, Tolerability and Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Subjects With Previous DAA Experience. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02745535	A1 Falsche Population
(61)	NCT02938013	deLIVER: Direct Acting Antiviral Effects on the Liver. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02938013	A1 Falsche Population
(62)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03118843	A1 Falsche Population
(63)	NCT03619837	Prevention of De Novo HCV With Antiviral HCV Therapy Post-Liver and Post-Kidney Transplant. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03619837	A5 Falscher Studientyp
(64)	NCT03888729	Simplifying HCV Treatment in Rwanda for Elsewhere in the Developing World: Pangenotypic and Retreatment Study (SHARED3). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03888729	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(65)	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: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04211909	A1 Falsche Population
(66)	RBR-5pn79s	Effectiveness of speech therapy for the elderly with vocal alterations. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-5pn79s	A1 Falsche Population
(67)	RBR-5pn79s	Effectiveness of speech therapy for the elderly with vocal alterations. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.07.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-5pn79s	A1 Falsche Population

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-60 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 4-60 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-60 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G367-1175

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Steady-State-Pharmakokinetik und Bestätigung der altersgerechten Dosis der SOF/VEL/VOX Fixdosiskombination bei pädiatrischen Patienten mit chronischer HCV-Infektion.
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 zweimal angepasst, es gab dabei eine relevante Änderung: Durch das Amendment 1.0 vom 27. März 2019 wurden gewichtsbezogene Einschlusskriterien für Patienten, die an der PK Substudie teilnehmen, hinzugefügt. Des Weiteren hat die EMA Gilead eine Freistellung von der Pflicht zur Durchführung der Studie bei Kindern unter 12 Jahren erteilt, sodass die Kohorten 2 und 3 (Kinder von 3 bis <12 Jahren) nicht mehr rekrutiert wurden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Der Patient oder ein Elternteil/Erziehungsberechtigter war in der Lage, eine schriftliche Einverständniserklärung vor allen Screeninguntersuchungen zu erteilen und war bereit, die Anforderungen der Studie in Übereinstimmung mit den IEC/lokalen Anforderungen und dem Ermessen des Prüfarztes zu erfüllen. Der Patient hat sein Einverständnis gegeben, falls möglich. 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"> DAA Therapienaiv: <ul style="list-style-type: none"> ohne vorherige Behandlung mit einem IFN, RBV, zugelassenen oder experimentellen HCV-spezifische DAA. Behandlungserfahrung mit einem IFN-basierten Regime und keine vorherige Behandlung mit einem zugelassenen oder experimentellen HCV-spezifische DAA. DAA Therapiefahren: wurde behandelt mit einem Regime, das einen DAA-Wirkstoff enthält (z. B. NS3/4A-Proteaseinhibitor, NS5A-Inhibitor oder NS5B-Nukleotid/Ni). Weibliche Patienten müssen einen negativen Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings und Studienbeginn (Tag 1) vorweisen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Männliche und weibliche Teilnehmer im geschlechtsfähigen Alter müssen sich bereit erklären die im Studienprotokoll (Anhang 16.1.1) beschriebenen Verhütungsmethoden zu verwenden.</p> <p>8. Stillende Frauen stimmten vor der Verabreichung des Studienmedikaments der Einstellung der Stillzeit zu.</p> <p>9. Die Patienten waren in der Lage, die Dosierungsanweisungen für die Verabreichung von Studienmedikamenten zu befolgen und den Beurteilungsplan der Studie abzuschließen.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>1. Aktuelle oder frühere klinische hepatische Dekompensation (z. B. klinischer Aszites, Enzephalopathie und/oder Varizenblutung).</p> <p>2. Einer der folgenden Laborparameter beim Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> • INR >1,2 x ULN • 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) <p>3. Chronische Leberkrankheit einer Nicht-HCV-Ätiologie.</p> <p>4. Nachweis eines Leberzellkarzinoms oder anderer bösartiger Erkrankungen (Ausnahme: spezielle überstandene Hautkrebserkrankungen).</p> <p>5. Koinfektion mit HIV, HAV oder HBV.</p> <p>6. Aktuelle oder Vorgeschichte folgender Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch bedeutsame Krankheit (außer HCV) oder eine andere schwere medizinische Störung, die die Behandlung, die Beurteilung oder die Einhaltung des Prüfplans beeinträchtigen könnte. • Signifikante Herzerkrankung • Nachweis eines gastrointestinalen Malabsorptionssyndroms. • Organ- oder Knochenmarktransplantation. • Psychiatrischer Krankenhausaufenthalt, Suizidversuch und/oder eine Behinderung als Folge ihrer psychiatrischen Erkrankung innerhalb der letzten fünf Jahre. Probanden mit psychiatrischer Krankheit (ohne die zuvor genannten Bedingungen), die vor der Einschreibung mindestens sechs Monate lang unter einem stabilen Behandlungsschema gut kontrolliert wurden oder in den letzten zwölf Monaten keine Medikamente benötigten, können einbezogen worden sein. <p>7. Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 12 Monaten nach dem Screening (Ausnahme: durch verschriebenes Medikament).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Einnahme von verbotenen Medikamenten (gemäß Studienbericht Abschnitt 16.1.1).</p> <p>9. Einnahme von Prüfpräparaten in den letzten 28 Tagen (außer mit ausdrücklicher Zustimmung des Sponsors).</p> <p>10. Bekannte Hypersensibilität auf das Studienmedikament, die Stoffwechselprodukte oder die Rezeptur des Trägerstoffs.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt 10 Studienzentren in 3 Ländern: Italien, Polen und Vereinigtes Königreich.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach dem Screening und der Bestätigung der Eignung durch den Prüfarzt erhielten alle Patienten 400/100/100 mg SOF/VEL/VOX oral einmal täglich mit Nahrung. Patienten ohne Zirrhose, die DAA-naiv waren, erhielten SOF/VEL/VOX für 8 Wochen. Patienten mit Zirrhose, die DAA-naiv waren und alle DAA-erfahrenen Patienten (mit oder ohne Zirrhose) erhielten SOF/VEL/VOX für 12 Wochen.
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> Die Beurteilung der Dosis von SOF/VEL/VOX wird durch die Auswertung der Steady-State-PK erfolgen. Der primäre PK-Endpunkt ist die AUC_{tau} von SOF, seinem Hauptmetaboliten (GS-331007), VEL und VOX.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit SVR12, SVR12 ist der Key-Efficacy-Endpunkt. • UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen. • Anteil der Patienten mit HCV-RNA <LLOQ zu Woche 4 und Woche 24 nach Beendigung der Behandlung. • Anteil der Patienten mit virologischem Versagen, einschließlich Breakthrough/Nonresponse and Relapse. • Anteil der Patienten mit HCV-RNA <LLOQ während der Behandlung. • Virusresistenz gegen SOF, VEL und/oder VOX während der Behandlung und nach Beendigung der Behandlung. • Veränderung der HCV-RNA von Tag 1. • Wachstums- und Entwicklung (Größe, Gewicht, Tanner Stage Assessment, Größe der Eltern und Knochenalter). • Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit. • Neuropsychiatrische Bewertungen, gemessen mit der PedsQL™ Umfrage zur pädiatrischen Lebensqualität. • Anteil der Patienten mit ALT-Normalisierung (definiert als ALT >ULN bei Studienbeginn und ALT ≤ULN bei jedem Besuch) während und nach der Behandlung mit SOF/VEL/VOX.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme einer ähnlichen Variabilität für die SOF, VEL und VOX AUC _{tau} in der pädiatrischen Population im Vergleich zu erwachsenen Patienten liefert eine Stichprobengröße von 20 pädiatrischen Patienten pro Kohorte mindestens 80% Power, um ein 90%-KI des Verhältnisses des geometrischen Mittels innerhalb der Grenzen von 50% bis 200% im Vergleich zu erwachsenen Patienten zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Externes multidisziplinäres Daten-Monitoring-Komitee überwachte den Verlauf der Studie und führte Zwischenanalysen durch, um UE zu erfassen und ggf. einen vorzeitigen Studienabbruch zu empfehlen.
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 Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Key-Efficacy-Endpunkt (SVR12):</u> Keine Inferenzstatistik. Es werden der Punktschätzer und das zugehörige zweiseitige 95%-KI nach Clopper-Pearson für den Anteil Patienten mit SVR12 dargestellt.</p> <p><u>Secondary-Efficacy-Endpunkt:</u> Alle kontinuierlichen Endpunkte wurden mithilfe der deskriptiven Statistik zusammengefasst (Stichprobengröße, MW, SD, Median, Q1/Q3, Max und Min). Alle kategorischen Endpunkte wurden durch die Anzahl und den Anteil der Patienten, die die Endpunktdefinition erfüllten, zusammengefasst.</p>
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, Baseline HCV-RNA, Baseline ALT, vorhergehende HCV-Therapie, Anzahl vorhergehender HCV-Therapien, Ansprechen auf die vorhergehende Therapie, Behandlungsstatus und Adhärenz zum Therapieregime.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Nicht zutreffend; 21 Patienten wurden eingeschlossen. b) 21 (100%) c) 21 (100%)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Alle Patienten (21), die in die Studie eingeschlossen wurden, haben diese regulär beendet.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Screening des ersten Patienten: 28. Januar 2019 • Letzte Beobachtung für den primären Endpunkt: 04. Dezember 2019 • Finalisierung der Datenbank: 29. April 2020

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.

a: nach CONSORT 2010
 ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AUCtau: Area Under the Plasma/Serum Concentration versus Time Curve Over the Dosing Interval; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EMA: Europäische Arzneimittelagentur; HAV: Hepatitis A-Virus; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; IEC: Unabhängige Ethikkommission; IFN: Interferon; INR: International Normalized Ratio; KI: Konfidenzintervall; LLOQ: Untere Quantifizierungsgrenze; Max: Maximum; Min: Minimum ; MW: Mittelwert; NI: Nukleosid-Inhibitor; NS: Nicht-Strukturprotein; 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; VOX: Voxilaprevir

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

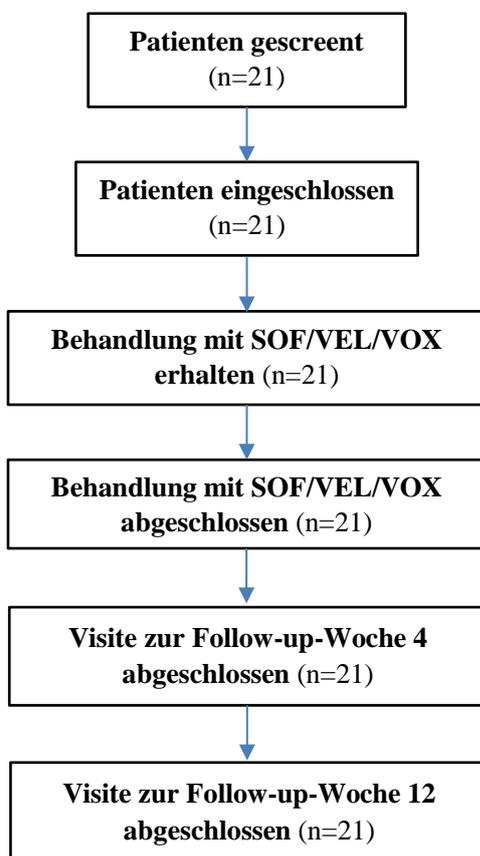


Abbildung 6: Flow-Chart zum Patientenfluss für Studie G367-1175

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 4-61 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: G367-1175

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
G367-1175 Final Clinical Study Report: 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	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:

Bei der Studie G367-1175 handelt es sich um eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende, offene 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 handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt 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 handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Operationalisierung des Endpunkts SVR12 erfolgte analog zu Studien, die der G BA bereits in vorhergegangenen Nutzenbewertungsverfahren für unterschiedliche antivirale Substanzen in der Indikation HC als adäquat betrachtet hat. Der Endpunkt wurde in der betrachteten Studie durch eine

objektive Messung bestimmt, weshalb eine Verzerrung trotz des offenen Studiendesigns nicht anzunehmen ist. Eine Messung der SVR12 liegt für alle Patienten vor, es wurden keine Werte 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 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 G367-1175 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.

- **Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene Studie.

- **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja unklar nein

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

- **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja unklar nein

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

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

Endpunkt: PedsQL**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Es handelt 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 G367-1175 um eine nicht-vergleichende Studie handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der PedsQL bei allen eingeschlossenen Patienten erhoben wurde. Die Rücklaufquote (hinsichtlich der Berechnung des Gesamtscores) lag bei den Fragebögen der Jugendlichen zu allen erhobenen Zeitpunkten bei 100%. Bei den Fragebögen der Eltern lag die Rücklaufquote zu Baseline, zum Ende der Behandlung und zu Follow-up-Woche 24 bei 95%, zu Follow-up-Woche 12 bei 90%.

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

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: 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)	170
Anhang 4-G2: Weitere Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (patientenberichtet)	178

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

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-367-1175 final_analysis

Table 15.19.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Physical Functioning	12 to < 18 Years Old								
	SOF/VEL/VOX (400/100/100mg) FDC 8 Weeks (N=21)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	20	85.3	22.56	30.0	85.0	95.0	100.0	100.0	
At EOT	21	87.4	17.29	40.0	80.0	95.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	20	3.5	20.97	-30.0	0.0	2.5	10.0	70.0	0.51
At FU-12	20	84.3	18.01	40.0	77.5	87.5	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	19	2.1	20.90	-25.0	-10.0	0.0	10.0	70.0	0.92
Change from EOT at FU-12	20	-2.5	9.39	-20.0	-10.0	0.0	5.0	10.0	0.30
At FU-24	21	85.7	21.58	15.0	80.0	95.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	20	4.0	19.97	-25.0	-5.0	0.0	10.0	65.0	0.57
Change from EOT at FU-24	21	-1.7	12.97	-45.0	-5.0	0.0	5.0	20.0	0.90

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: 29Apr2020

Source: .../final_analysis/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.pdf 04MAY2020:12:54

Page 1 of 7

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-367-1175 final_analysis

Table 15.19.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Emotional Functioning	12 to < 18 Years Old								
	SOF/VEL/VOX (400/100/100mg) FDC 8 Weeks (N=21)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	20	73.4	18.57	31.3	65.6	75.0	84.4	100.0	
At EOT	21	78.6	21.06	25.0	75.0	81.3	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	20	7.8	18.57	-37.5	-3.1	9.4	18.8	43.8	0.060
At FU-12	20	77.2	21.87	18.8	62.5	81.3	93.8	100.0	
Change from BL at FU-12	19	6.6	14.50	-25.0	0.0	12.5	18.8	31.3	0.077
Change from EOT at FU-12	20	-0.3	22.53	-56.3	-6.3	0.0	15.6	37.5	0.73
At FU-24	21	76.2	21.71	31.3	62.5	75.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	20	4.7	12.80	-25.0	0.0	6.3	12.5	25.0	0.13
Change from EOT at FU-24	21	-2.4	17.95	-43.8	-6.3	0.0	12.5	18.8	0.87

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: 29Apr2020

Source: .../final_analysis/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.pdf 04MAY2020:12:54

Page 2 of 7

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-367-1175 final_analysis

Table 15.19.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Social Functioning	12 to < 18 Years Old								
	SOF/VEL/VOX (400/100/100mg) FDC 8 Weeks (N=21)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	20	85.8	18.36	50.0	70.8	100.0	100.0	100.0	
At EOT	21	87.7	17.80	50.0	75.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	20	1.3	21.84	-41.7	-8.3	0.0	16.7	50.0	0.76
At FU-12	20	91.3	13.10	58.3	83.3	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	19	6.1	18.39	-16.7	-8.3	0.0	16.7	50.0	0.24
Change from EOT at FU-12	20	4.2	18.04	-25.0	-4.2	0.0	8.3	50.0	0.47
At FU-24	21	88.5	16.97	50.0	75.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	20	2.1	21.27	-50.0	-4.2	0.0	8.3	50.0	0.60
Change from EOT at FU-24	21	0.8	14.41	-25.0	0.0	0.0	0.0	33.3	0.82

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: 29Apr2020

Source: .../final_analysis/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.pdf 04MAY2020:12:54

Page 3 of 7

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-367-1175 final_analysis

Table 15.19.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

School Functioning	12 to < 18 Years Old								
	SOF/VEL/VOX (400/100/100mg) FDC 8 Weeks (N=21)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	20	72.5	27.59	8.3	50.0	83.3	95.8	100.0	
At EOT	21	74.2	27.63	8.3	58.3	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	20	0.4	23.64	-58.3	-12.5	0.0	12.5	58.3	0.99
At FU-12	20	76.2	21.68	25.0	58.3	83.3	95.8	100.0	
Change from BL at FU-12	19	3.9	22.80	-41.7	-16.7	8.3	16.7	50.0	0.63
Change from EOT at FU-12	20	3.3	20.84	-41.7	-4.2	0.0	16.7	50.0	0.57
At FU-24	21	77.4	29.12	8.3	66.7	91.7	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	20	3.8	20.50	-33.3	-4.2	0.0	12.5	58.3	0.50
Change from EOT at FU-24	21	3.2	16.77	-41.7	0.0	0.0	8.3	50.0	0.31

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: 29Apr2020

Source: .../final_analysis/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.pdf 04MAY2020:12:54

Page 4 of 7

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-367-1175 final_analysis

Table 15.19.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Physical Health Summary	12 to < 18 Years Old								
	SOF/VEL/VOX (400/100/100mg) FDC 8 Weeks (N=21)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	20	85.3	22.56	30.0	85.0	95.0	100.0	100.0	
At EOT	21	87.4	17.29	40.0	80.0	95.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	20	3.5	20.97	-30.0	0.0	2.5	10.0	70.0	0.51
At FU-12	20	84.3	18.01	40.0	77.5	87.5	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	19	2.1	20.90	-25.0	-10.0	0.0	10.0	70.0	0.92
Change from EOT at FU-12	20	-2.5	9.39	-20.0	-10.0	0.0	5.0	10.0	0.30
At FU-24	21	85.7	21.58	15.0	80.0	95.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	20	4.0	19.97	-25.0	-5.0	0.0	10.0	65.0	0.57
Change from EOT at FU-24	21	-1.7	12.97	-45.0	-5.0	0.0	5.0	20.0	0.90

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: 29Apr2020

Source: .../final_analysis/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.pdf 04MAY2020:12:54

Page 5 of 7

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-367-1175 final_analysis

Table 15.19.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Psychosocial Health Summary	12 to < 18 Years Old								
	SOF/VEL/VOX (400/100/100mg) FDC 8 Weeks (N=21)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	20	76.8	17.34	42.5	62.5	81.3	91.3	100.0	
At EOT	21	80.0	17.46	52.5	60.0	85.0	97.5	100.0	
Change from BL at EOT	20	3.7	17.39	-35.0	-6.3	5.0	11.3	42.5	0.31
At FU-12	20	81.1	14.18	57.5	67.5	82.5	92.5	100.0	
Change from BL at FU-12	19	5.7	15.31	-25.0	-5.0	5.0	15.0	35.0	0.13
Change from EOT at FU-12	20	2.1	15.82	-40.0	-1.3	5.0	10.0	27.5	0.18
At FU-24	21	80.2	17.57	50.0	60.0	82.5	95.0	100.0	
Change from BL at FU-24	20	3.7	15.52	-35.0	-3.8	2.5	8.8	42.5	0.24
Change from EOT at FU-24	21	0.2	9.61	-30.0	-2.5	0.0	5.0	22.5	0.32

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: 29Apr2020

Source: .../final_analysis/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.pdf 04MAY2020:12:54

Page 6 of 7

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-367-1175 final_analysis

Table 15.19.1: Summary of Parents Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Total Score	12 to < 18 Years Old								
	SOF/VEL/VOX (400/100/100mg) FDC 8 Weeks (N=21)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	20	79.7	15.40	46.7	70.7	84.2	92.5	100.0	
At EOT	21	82.5	16.10	50.0	66.7	86.7	98.3	100.0	
Change from BL at EOT	20	3.6	15.84	-26.7	-4.2	0.8	10.8	51.7	0.52
At FU-12	20	82.2	13.29	61.7	69.2	84.2	93.3	100.0	
Change from BL at FU-12	19	4.5	14.37	-20.0	-8.3	5.0	11.7	46.7	0.24
Change from EOT at FU-12	20	0.6	12.67	-33.3	-3.3	2.5	7.5	20.0	0.37
At FU-24	21	82.1	16.32	55.0	66.7	88.3	95.0	100.0	
Change from BL at FU-24	20	3.8	14.89	-26.7	-2.5	0.0	5.0	50.0	0.37
Change from EOT at FU-24	21	-0.4	7.87	-26.7	-1.7	0.0	3.3	13.3	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: 29Apr2020

Source: .../final_analysis/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15p.pdf 04MAY2020:12:54

Page 7 of 7

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

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-367-1175 final_analysis

Table 15.19.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Physical Functioning	12 to < 18 Years Old								
	SOF/VEL/VOX (400/100/100mg) FDC 8 Weeks (N=21)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	21	90.7	13.81	45.0	90.0	95.0	100.0	100.0	
At EOT	21	88.1	17.06	45.0	85.0	95.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	21	-2.6	10.20	-35.0	-5.0	0.0	5.0	10.0	0.44
At FU-12	21	87.4	19.21	35.0	80.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	21	-3.3	11.87	-30.0	0.0	0.0	5.0	10.0	0.35
Change from EOT at FU-12	21	-0.7	7.29	-15.0	-5.0	0.0	5.0	10.0	0.64
At FU-24	21	87.2	18.22	45.0	80.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	21	-3.5	12.72	-30.0	-5.0	0.0	5.0	10.0	0.50
Change from EOT at FU-24	21	-0.9	6.40	-15.0	-3.3	0.0	5.0	10.0	0.72

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 29Apr2020

Source: .../final_analysis/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.pdf 04MAY2020:12:54

Page 1 of 7

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-367-1175 final_analysis

Table 15.19.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Emotional Functioning	12 to < 18 Years Old								
	SOF/VEL/VOX (400/100/100mg) FDC 8 Weeks (N=21)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	21	73.2	20.07	31.3	62.5	75.0	87.5	100.0	
At EOT	21	78.0	19.33	37.5	68.8	87.5	93.8	100.0	
Change from BL at EOT	21	4.8	10.63	-12.5	0.0	6.3	12.5	25.0	0.080
At FU-12	21	75.0	22.71	18.8	62.5	75.0	93.8	100.0	
Change from BL at FU-12	21	1.8	19.78	-50.0	0.0	0.0	6.3	50.0	0.67
Change from EOT at FU-12	21	-3.0	21.43	-68.8	-6.3	0.0	6.3	43.8	0.67
At FU-24	21	76.2	20.22	31.3	62.5	75.0	93.8	100.0	
Change from BL at FU-24	21	3.0	15.64	-37.5	0.0	0.0	6.3	37.5	0.39
Change from EOT at FU-24	21	-1.8	18.56	-56.3	-6.3	0.0	6.3	31.3	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 16.2.8.8.

Data Extracted: 29Apr2020

Source: .../final_analysis/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.pdf 04MAY2020:12:54

Page 2 of 7

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-367-1175 final_analysis

Table 15.19.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Social Functioning	12 to < 18 Years Old								
	SOF/VEL/VOX (400/100/100mg) FDC 8 Weeks (N=21)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	21	93.3	12.53	58.3	91.7	100.0	100.0	100.0	
At EOT	20	95.0	10.95	58.3	95.8	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	20	0.4	9.16	-25.0	0.0	0.0	0.0	16.7	1.00
At FU-12	21	91.3	11.92	66.7	83.3	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	21	-2.0	10.17	-16.7	-8.3	0.0	0.0	16.7	0.47
Change from EOT at FU-12	20	-2.9	8.67	-25.0	0.0	0.0	0.0	8.3	0.13
At FU-24	21	92.5	14.17	50.0	91.7	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	21	-0.8	8.70	-16.7	0.0	0.0	0.0	16.7	0.91
Change from EOT at FU-24	20	-0.4	6.88	-16.7	0.0	0.0	0.0	16.7	1.00

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.8.8.

Data Extracted: 29Apr2020

Source: .../final_analysis/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.pdf 04MAY2020:12:54

Page 3 of 7

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-367-1175 final_analysis

Table 15.19.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

School Functioning	12 to < 18 Years Old								
	SOF/VEL/VOX (400/100/100mg) FDC 8 Weeks (N=21)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	21	75.0	24.58	25.0	58.3	83.3	91.7	100.0	
At EOT	21	80.2	22.89	25.0	66.7	83.3	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	21	5.2	17.97	-16.7	0.0	0.0	8.3	58.3	0.33
At FU-12	21	75.4	27.70	16.7	66.7	83.3	91.7	100.0	
Change from BL at FU-12	21	0.4	12.21	-16.7	-8.3	0.0	8.3	33.3	0.98
Change from EOT at FU-12	21	-4.8	18.37	-58.3	-8.3	0.0	0.0	25.0	0.31
At FU-24	21	76.6	23.51	25.0	66.7	83.3	91.7	100.0	
Change from BL at FU-24	21	1.6	11.06	-16.7	-8.3	0.0	8.3	16.7	0.41
Change from EOT at FU-24	21	-3.6	16.15	-58.3	-8.3	0.0	8.3	16.7	0.62

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 29Apr2020

Source: .../final_analysis/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.pdf 04MAY2020:12:54

Page 4 of 7

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-367-1175 final_analysis

Table 15.19.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Physical Health Summary	12 to < 18 Years Old								
	SOF/VEL/VOX (400/100/100mg) FDC 8 Weeks (N=21)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	21	90.7	13.81	45.0	90.0	95.0	100.0	100.0	
At EOT	21	88.1	17.06	45.0	85.0	95.0	100.0	100.0	
Change from BL at EOT	21	-2.6	10.20	-35.0	-5.0	0.0	5.0	10.0	0.44
At FU-12	21	87.4	19.21	35.0	80.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-12	21	-3.3	11.87	-30.0	0.0	0.0	5.0	10.0	0.35
Change from EOT at FU-12	21	-0.7	7.29	-15.0	-5.0	0.0	5.0	10.0	0.64
At FU-24	21	87.2	18.22	45.0	80.0	100.0	100.0	100.0	
Change from BL at FU-24	21	-3.5	12.72	-30.0	-5.0	0.0	5.0	10.0	0.50
Change from EOT at FU-24	21	-0.9	6.40	-15.0	-3.3	0.0	5.0	10.0	0.72

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 16.2.8.8.

Data Extracted: 29Apr2020

Source: .../final_analysis/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.pdf 04MAY2020:12:54

Page 5 of 7

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-367-1175 final_analysis

Table 15.19.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Psychosocial Health Summary	12 to < 18 Years Old								
	SOF/VEL/VOX (400/100/100mg) FDC 8 Weeks (N=21)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	21	79.8	14.16	47.5	70.0	82.5	92.5	100.0	
At EOT	21	83.6	15.04	55.0	72.5	87.5	95.0	100.0	
Change from BL at EOT	21	3.8	7.47	-10.0	0.0	2.5	7.5	18.2	0.032
At FU-12	21	80.0	16.43	57.5	65.0	80.0	97.5	100.0	
Change from BL at FU-12	21	0.2	9.74	-30.0	-2.5	2.5	5.0	15.0	0.57
Change from EOT at FU-12	21	-3.6	12.38	-37.5	-7.5	0.0	2.5	12.5	0.42
At FU-24	21	81.2	14.47	57.5	65.0	82.5	95.0	100.0	
Change from BL at FU-24	21	1.4	8.81	-25.0	0.0	0.0	5.0	17.5	0.23
Change from EOT at FU-24	21	-2.4	11.51	-32.5	-2.5	0.0	2.5	10.0	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.

Source: Listing 16.2.8.8.

Data Extracted: 29Apr2020

Source: .../final_analysis/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.pdf 04MAY2020:12:54

Page 6 of 7

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-367-1175 final_analysis

Table 15.19.2: Summary of Subjects Reports of SF-15 Quality of Life Questionnaire
Full Analysis Set

Total Score	12 to < 18 Years Old								
	SOF/VEL/VOX (400/100/100mg) FDC 8 Weeks (N=21)								
	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	p-val
Baseline	21	83.4	12.40	61.7	76.7	88.3	93.3	100.0	
At EOT	21	85.1	14.13	56.7	76.7	90.0	96.7	100.0	
Change from BL at EOT	21	1.7	5.30	-10.0	-1.7	1.7	5.0	11.7	0.18
At FU-12	21	82.5	16.01	55.0	68.3	85.0	98.3	100.0	
Change from BL at FU-12	21	-1.0	8.83	-25.0	-6.7	1.7	5.0	10.0	0.79
Change from EOT at FU-12	21	-2.6	9.32	-30.0	-6.7	0.0	1.7	8.3	0.45
At FU-24	21	83.2	14.61	56.7	70.0	88.3	95.8	100.0	
Change from BL at FU-24	21	-0.2	8.58	-21.7	-1.7	0.0	3.3	15.0	0.73
Change from EOT at FU-24	21	-1.9	8.83	-26.7	-1.7	0.0	1.7	8.3	0.79

A higher value indicates better quality of life outcome.

EOT includes the last observation prior to the posttreatment visits including observation from the early termination visit.

The p-values for the within treatment group comparisons are based on a Wilcoxon signed rank test.

Missing data at on-treatment and FU-12 visits are not imputed. Last posttreatment observation carried forward is used for imputing missing data at the FU-24 visit.

Source: Listing 16.2.8.8.

Data Extracted: 29Apr2020

Source: .../final_analysis/version1/prog/t-qs-sf15.sas v9.4 Output file: t-qs-sf15s.pdf 04MAY2020:12:54

Page 7 of 7