Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid (Genvoya®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 4A

Zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen.

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.01.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 5
Abbildungsverzeichnis ... 20
Abkürzungsverzeichnis ... 32
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 37
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 38
4.2 Methodik ... 53
4.2.1 Fragestellung ... 53
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 57
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 65
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 66
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 66
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 67
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 68
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 68
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 71
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 71
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 72
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 86
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 88
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 89
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 91
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 95
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 95
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 99
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 106
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 106
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 108
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 108
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 125
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 126
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 126
4.3.1.3.1.1 Virologische Wirksamkeit – RCT ... 127
4.3.1.3.1.2 Immunologische Wirksamkeit – RCT ... 132
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L – RCT ... 135
4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 – RCT ... 140

4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 144
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 155
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für virologisches Ansprechen (Snapshot) ... 168
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) ... 169
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L ... 169
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 ... 170
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für Mortalität ... 170
4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ... 171
4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ... 171
4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 ... 172
4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ... 172
4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ... 173
4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalysen für psychiatrische Erkrankungen (SOC) ... 173
4.3.1.3.2.12 Subgruppenanalysen für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) ... 173
4.3.1.3.2.13 Subgruppenanalysen für gastrointestinale Erkrankungen (SOC) ... 174
4.3.1.3.2.14 Subgruppenanalysen für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) ... 174
4.3.1.3.2.15 Subgruppenanalysen für Augenerkrankungen (SOC) ... 174
4.3.1.3.2.16 Subgruppenanalysen für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) ... 175
4.3.1.3.2.17 Subgruppenanalysen für Osteopenie (PT) ... 176
4.3.1.3.2.18 Subgruppenanalysen für Osteoporose (PT) ... 177
4.3.1.3.2.19 Subgruppenanalysen für das Health Utilization Assessment ... 177
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 177
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 187
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 187
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 187
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 187
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 191
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 195
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche ... 196
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 198
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 198
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 230
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 232
4.3.2.1.3.1 Endpunkte ... 233
4.3.2.1.3.1.1 Virologische Wirksamkeit – indirekte Vergleiche aus RCT ... 233
4.3.2.1.3.1.2 Immunologische Wirksamkeit – indirekte Vergleiche aus RCT ... 249

4.3.2.1.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT.... 265
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 365
4.3.2.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für virologisches Ansprechen (Snapshot)..... 385
4.3.2.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) 407
4.3.2.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für Mortalität 411
4.3.2.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse 411
4.3.2.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 414
4.3.2.1.3.2.6 Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 . 418
4.3.2.1.3.2.7 Subgruppenanalysen für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse..... 426
4.3.2.1.3.2.8 Subgruppenanalysen für Erkrankungen des Nervensystems (SOC)..... 438
4.3.2.1.3.2.9 Subgruppenanalysen für psychiatrische Erkrankungen (SOC)..... 444
4.3.2.1.3.2.10 Subgruppenanalysen für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) 447
4.3.2.1.3.2.11 Subgruppenanalysen für gastrointestinale Erkrankungen (SOC)..... 451
4.3.2.1.3.2.12 Subgruppenanalysen für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) 458
4.3.2.1.3.2.13 Subgruppenanalysen für Augenerkrankungen (SOC) 461
4.3.2.1.3.2.14 Subgruppenanalysen für Knochenfrakturen (HLGT)..... 472
4.3.2.1.3.2.15 Subgruppenanalysen für Osteopenie (PT)..... 476
4.3.2.1.3.2.16 Subgruppenanalysen für Osteoporose (PT)..... 476
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien..... 477
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 477
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... 477
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 478
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... 478
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien..... 479
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen..... 479
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 480
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 480
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 483
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 485
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 485
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 487
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 487
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 496
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen..... 497
4.3.2.3.3.1 Virologische Wirksamkeit – weitere Untersuchungen..... 497

4.3.2.3.3.2 Immunologische Wirksamkeit – weitere Untersuchungen 501
4.3.2.3.3.3 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen 503
4.3.2.3.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 510
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 510
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 528
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 528
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 530
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 573
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 574
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 574
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 574
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 574
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 574
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 579
4.7 Referenzliste 582
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 595
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 602
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 606
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 608
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 743
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 857

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: EVG/COBI/FTC/TAF: Zweckmäßige Vergleichstherapie des Gemeinsamen Bundesausschuss 38

Tabelle 4-2: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten 43

Tabelle 4-3: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu SBR bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten 45

Tabelle 4-4: Studienergebnisse von EVG/COBI/FTC/TAF bei jugendlichen Patienten (ab 12 Jahren) (GS-US-292-0106) und bei erwachsenen Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionseinschränkung (GS-US-292-0112) 46

Tabelle 4-5: Zweckmäßige Vergleichstherapie für die antiretroviral nicht-vorbehandelte Patientenpopulation 54

Tabelle 4-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie für die antiretroviral vorbehandelte Patientenpopulation 55

Tabelle 4-7: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei **antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen** Patienten 57

Tabelle 4-8: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei **antiretroviral nicht-vorbehandelten jugendlichen** Patienten ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg 59

Tabelle 4-9: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei **antiretroviral vorbehandelten erwachsenen** Patienten 61

Tabelle 4-10: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei **antiretroviral vorbehandelten jugendlichen** Patienten ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg 62

Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM 96

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM 99

Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zbAM 106

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zbAM 107

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zbAM 109

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM 110

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Safety-Population) 110
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (Patientendisposition) – RCT mit dem zbAM 112
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zbAM 125
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM 126
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM 126
Tabelle 4-22: Operationalisierung von virologischer Wirksamkeit 127
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für virologische Wirksamkeit in RCT mit dem zbAM 129
Tabelle 4-24: Ergebnisse für virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <50 Kopien/mL) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, ITT-Population, Woche 48) 131
Tabelle 4-25: Ergebnisse für virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <20 Kopien/mL) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, ITT-Population, Woche 48) 131
Tabelle 4-26: Operationalisierung von immunologischer Wirksamkeit 133
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für immunologische Wirksamkeit in RCT mit dem zbAM 133
Tabelle 4-28: Ergebnisse für immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, ITT-Population, Woche 48) 134
Tabelle 4-29: Operationalisierung von gesundbezogener Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L 135
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L in RCT mit dem zbAM 136
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Responderanalyse des EQ-5D-3L Index-Score aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48) 138
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Veränderung des EQ-5D-3L Index-Score aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48) 138
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Veränderung der EQ-5D-3L VAS aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48) 139
Tabelle 4-34: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 140
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 in RCT mit dem zbAM 141
Tabelle 4-36: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48) 142
Tabelle 4-37: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen 144
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zbAM 145

Tabelle 4-39: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48) 148
Tabelle 4-40: AIDS-definierende Erkrankungen in Studie G292-0109 (Woche 48)..... 152
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Health Utilization Assessment aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)..... 154
Tabelle 4-42: p-Werte der Interaktionstests (basierend auf dem Odds Ratio, Peto Odds Ratio bzw. Mittelwertdifferenz)..... 159
Tabelle 4-43: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (<50 Kopien/mL; Snapshot) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, ITT-Population, Woche 48) 168
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Veränderung der CD4-Zellzahl aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, ITT-Population, LOCF-Imputation, Woche 48) 169
Tabelle 4-45: Ergebnisse für SF-36 (PCS) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48) 170
Tabelle 4-46: Ergebnisse für SF-36 (MCS) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48) 170
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48) 171
Tabelle 4-48: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48) 171
Tabelle 4-49: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)..... 172
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48) 172
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48) 173
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)..... 173
Tabelle 4-53: Ergebnisse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48) 174
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48) 174
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)..... 175
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Osteopenie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48) 176
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Osteoporose (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48) 177
Tabelle 4-58: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM für indirekte Vergleiche 188
Tabelle 4-59: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM für indirekte Vergleiche... 191

Tabelle 4-60: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche 195
Tabelle 4-61: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche 197
Tabelle 4-62: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche 199
Tabelle 4-63: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche 204
Tabelle 4-64: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche (Alter, Geschlecht, BMI; Safety-Population) 206
Tabelle 4-65: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche (Rasse, Safety-Population) 206
Tabelle 4-66: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche (Ethnische Abstammung, Safety-Population) 207
Tabelle 4-67: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche (Baseline HIV-1-RNA; Safety-Population) 208
Tabelle 4-68: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche (Baseline CD4-Zellzahl; Safety-Population) 208
Tabelle 4-69: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche (Krankheitsstatus, eGFR; Safety-Population) 209
Tabelle 4-70: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche (Adhärenz; Safety-Population) 210
Tabelle 4-71: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM für indirekte Vergleiche 212
Tabelle 4-72: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche 216
Tabelle 4-73: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche 231
Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 232
Tabelle 4-75: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 233
Tabelle 4-76: Operationalisierung von virologischer Wirksamkeit 234
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für virologische Wirksamkeit in RCT für indirekte Vergleiche 237
Tabelle 4-78: Definition der Analysefenster in den Studien für den indirekten Vergleich 238
Tabelle 4-79: Ergebnisse für virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <50 Kopien/mL) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 48) 241
Tabelle 4-80: Ergebnisse für virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <20 Kopien/mL) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 48) 242

Tabelle 4-81: Ergebnisse für virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <50 Kopien/mL) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 96) 243
Tabelle 4-82: Ergebnisse für virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <20 Kopien/mL) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 96)..... 244
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den indirekten Vergleich zu virologischer Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) aus RCT für indirekte Vergleiche 248
Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 249
Tabelle 4-85: Operationalisierung von immunologischer Wirksamkeit 250
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für immunologische Wirksamkeit in RCT für indirekte Vergleiche..... 251
Tabelle 4-87: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse der Veränderung der CD4-Zellzahl bis Woche 48..... 251
Tabelle 4-88: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse der Veränderung der CD4-Zellzahl bis Woche 96..... 252
Tabelle 4-89: Ergebnisse für immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, LOCF-Imputation, Woche 48) 254
Tabelle 4-90: Ergebnisse für immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Observed-Auswertung, Woche 48) 255
Tabelle 4-91: Ergebnisse für die immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, LOCF-Imputation, Woche 96) 257
Tabelle 4-92: Ergebnisse für die immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Observed-Auswertung, Woche 96) 258
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den indirekten Vergleich zu immunologischer Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)..... 263
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den indirekten Vergleich zu der immunologischen Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96)..... 264
Tabelle 4-95: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 265
Tabelle 4-96: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen..... 266
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche 269
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)..... 273

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) 274
Tabelle 4-100: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 275
Tabelle 4-101: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) 277
Tabelle 4-102: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 278
Tabelle 4-103: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) 279
Tabelle 4-104: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 280
Tabelle 4-105: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) 281
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 283
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) 284
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 285
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) 286
Tabelle 4-110: Ergebnisse für psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 287
Tabelle 4-111: Ergebnisse für psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) 289
Tabelle 4-112: Ergebnisse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 290
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) 291
Tabelle 4-114: Ergebnisse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 292
Tabelle 4-115: Ergebnisse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) 293
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 294
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) 296
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 297

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) ... 298
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) ... 299
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) ... 300
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Knochenfrakturen (HLGT) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) ... 301
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Knochenfrakturen (HLGT) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) ... 303
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Osteopenie (PT) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) ... 304
Tabelle 4-125: Ergebnisse für Osteopenie (PT) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) ... 305
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Osteoporose (PT) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) ... 306
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Osteoporose (PT) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) ... 307
Tabelle 4-128: Ergebnisse für AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) ... 308
Tabelle 4-129: AIDS-definierende Ereignisse in Studie G292-0102 (randomisierte Phase). 310
Tabelle 4-130: AIDS-definierende Ereignisse in Studie G292-0104 (Woche 48) ... 310
Tabelle 4-131: AIDS-definierende Ereignisse in Studie G292-0111 (Woche 48) ... 311
Tabelle 4-132: AIDS-definierende Ereignisse in Studie G236-0102 (Woche 48) ... 313
Tabelle 4-133: Ergebnisse für AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) ... 314
Tabelle 4-134: AIDS-definierende Ereignisse in Studie G292-0104 (Woche 96) ... 315
Tabelle 4-135: AIDS-definierende Ereignisse in Studie G292-0111 (Woche 96) ... 316
Tabelle 4-136: AIDS-definierende Ereignisse in Studie G236-0102 (Woche 96) ... 318
Tabelle 4-137: Ergebnisse für den indirekten Vergleich zu unerwünschten Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48) ... 358
Tabelle 4-138: Ergebnisse für den indirekten Vergleich zu unerwünschten Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96) ... 362
Tabelle 4-139: Präspezifizierte Subgruppenanalysen aus den eingeschlossenen Studien ... 365
Tabelle 4-140: p-Werte der Interaktionstests zu dem Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (basierend auf dem OR, POR bzw. MD, Woche 48) ... 370
Tabelle 4-141: p-Werte der Interaktionstests zu dem Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (basierend auf dem OR bzw. MD, Woche 96) ... 372
Tabelle 4-142: Subgruppenanalyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Alter aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 48) ... 385

Tabelle 4-143: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu virologischem Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48) 387
Tabelle 4-144: Subgruppenanalyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 48) 387
Tabelle 4-145: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu virologischem Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48) 389
Tabelle 4-146: Subgruppenanalyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 48)..... 390
Tabelle 4-147: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu virologischem Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48) 392
Tabelle 4-148: Subgruppenanalyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 48).... 392
Tabelle 4-149: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu virologischem Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48) 394
Tabelle 4-150: Subgruppenanalyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 48) 395
Tabelle 4-151: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu virologischem Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)..... 397
Tabelle 4-152: Subgruppenanalyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Alter aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 96)..... 397
Tabelle 4-153: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu virologischem Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96) 399
Tabelle 4-154: Subgruppenanalyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 96) 399
Tabelle 4-155: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu virologischem Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96) 401
Tabelle 4-156: Subgruppenanalyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 96)..... 401
Tabelle 4-157: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu virologischem Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96) 403
Tabelle 4-158: Subgruppenanalyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 96).... 403

Tabelle 4-159: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu virologischem Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96) 405

Tabelle 4-160: Subgruppenanalyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 96) 405

Tabelle 4-161: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu virologischem Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96) 407

Tabelle 4-162: Subgruppenanalyse für die Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 48) 407

Tabelle 4-163: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu der Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48) 409

Tabelle 4-164: Subgruppenanalyse für die Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 96) 410

Tabelle 4-165: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu der Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96) 411

Tabelle 4-166: Subgruppenanalyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 48) 412

Tabelle 4-167: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96) 413

Tabelle 4-168: Subgruppenanalyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) . 414

Tabelle 4-169: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48) 416

Tabelle 4-170: Subgruppenanalyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) . 416

Tabelle 4-171: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96) 418

Tabelle 4-172: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 418

Tabelle 4-173: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen Grad 3-4, stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48) 420

Tabelle 4-174: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 421

Tabelle 4-175: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen Grad 3-4, stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48) 423

Tabelle 4-176: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 423

Tabelle 4-177: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen Grad 3-4, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48) 425

Tabelle 4-178: Subgruppenanalyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 426

Tabelle 4-179: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48) 428

Tabelle 4-180: Subgruppenanalyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 429

Tabelle 4-181: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48) 432

Tabelle 4-182: Subgruppenanalyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 433

Tabelle 4-183: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48) 436

Tabelle 4-184: Subgruppenanalyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) 436

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96) 438

Tabelle 4-186: Subgruppenanalyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 438

Tabelle 4-187: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48) 440

Tabelle 4-188: Subgruppenanalyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) 441

Tabelle 4-189: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96) 442

Tabelle 4-190: Subgruppenanalyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) 443

Tabelle 4-191: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96) 444

Tabelle 4-192: Subgruppenanalyse für psychiatrische Erkrankungen, stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) 445

Tabelle 4-193: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu psychiatrische Erkrankungen, stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96) 446

Tabelle 4-194: Subgruppenanalyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 447

Tabelle 4-195: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48) 449

Tabelle 4-196: Subgruppenanalyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) 449

Tabelle 4-197: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96) 451

Tabelle 4-198: Subgruppenanalyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 451

Tabelle 4-199: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu gastrointestinalen Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48) 453

Tabelle 4-200: Subgruppenanalyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) 454

Tabelle 4-201: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu gastrointestinalen Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96) 455

Tabelle 4-202: Subgruppenanalyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) 456

Tabelle 4-203: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu gastrointestinalen Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96) 457

Tabelle 4-204: Subgruppenanalyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 458
Tabelle 4-205: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48) 460
Tabelle 4-206: Subgruppenanalyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 461
Tabelle 4-207: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48) 463
Tabelle 4-208: Subgruppenanalyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 464
Tabelle 4-209: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48) 466
Tabelle 4-210: Subgruppenanalyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 467
Tabelle 4-211: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48) 469
Tabelle 4-212: Subgruppenanalyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) 470
Tabelle 4-213: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96) 471
Tabelle 4-214: Subgruppenanalyse für Knochenfrakturen (HLGT), stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48) 472
Tabelle 4-215: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Knochenfrakturen (HLGT), stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48) 474
Tabelle 4-216: Subgruppenanalyse für Knochenfrakturen (HLGT), stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96) 475
Tabelle 4-217: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Knochenfrakturen (HLGT), stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96) 476
Tabelle 4-218: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 478
Tabelle 4-219: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 478
Tabelle 4-220: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 479

Tabelle 4-221: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zbAM 481
Tabelle 4-222: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zbAM 482
Tabelle 4-223: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zbAM 485
Tabelle 4-224: Studienpool – Studien mit dem zbAM 486
Tabelle 4-225: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM 488
Tabelle 4-226: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM 489
Tabelle 4-227: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Alter, Geschlecht, BMI; Safety-Population) 489
Tabelle 4-228: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Rasse; Safety-Population) 489
Tabelle 4-229: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Rasse; Safety-Population) (Fortsetzung) 490
Tabelle 4-230: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Ethnische Abstammung; Safety-Population) 490
Tabelle 4-231: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Baseline HIV-1-RNA; Safety-Population) 490
Tabelle 4-232: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Baseline CD4-Zellzahl; Safety-Population) 491
Tabelle 4-233: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Krankheitsstatus, eGFR/eGFR$_{CG}$; Safety-Population) 491
Tabelle 4-234: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Adhärenz; Safety-Population) 492
Tabelle 4-235: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM 492
Tabelle 4-236: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM 496
Tabelle 4-237: Operationalisierung von virologische Wirksamkeit – weitere Untersuchungen 497
Tabelle 4-238: Ergebnisse für virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <50 Kopien/mL) aus weitere Untersuchungen mit dem zbAM (FAS-Population) 500
Tabelle 4-239: Ergebnisse für virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <20 Kopien/mL) aus weitere Untersuchungen mit dem zbAM (FAS-Population, Studie G292-0112) 501
Tabelle 4-240: Operationalisierung von immunologischer Wirksamkeit – weitere Untersuchungen 501

Tabelle 4-241: Ergebnisse für Veränderung der CD4-Zellzahl aus weitere Untersuchungen mit dem zbAM (FAS-Population, Observed-Auswertung) 502

Tabelle 4-242: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen 504

Tabelle 4-243: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Safety-Population) 506

Tabelle 4-244: Ausmaß des Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber EFV/FTC/TDF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten auf Endpunktebene 534

Tabelle 4-245: Abwägung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten 554

Tabelle 4-246: Ausmaß des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten auf Endpunktebene 556

Tabelle 4-247: Abwägung des Zusatznutzen und geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu SBR bei antiretroviral vorbehandelten Patienten ... 569

Tabelle 4-248: Zusatznutzenableitung – Gesamtzusammenfassung 570

Tabelle 4-249: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 573

Tabelle 4-250 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 19. Oktober 2015 596

Tabelle 4-251 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 bis heute: 19. Oktober 2015 597

Tabelle 4-252 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 19. Oktober 2015. 598

Tabelle 4-253 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 19. Oktober 2015 599

Tabelle 4-254 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 bis heute: 19. Oktober 2015 600

Tabelle 4-255 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 19. Oktober 2015. 600

Tabelle 4-256 (Anhang): Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen aus der bibliographischen Literaturrecherche nach RCT aus der Suche nach der zVT bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen 606

Tabelle 4-257 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen 608

Tabelle 4-258 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) 618

Tabelle 4-259 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen 627
Tabelle 4-260 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) 636
Tabelle 4-261 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche für indirekte Vergleiche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen 645
Tabelle 4-262 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche für indirekte Vergleiche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT EFV bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen 653
Tabelle 4-263 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-292-0102 743
Tabelle 4-264 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-292-0104 757
Tabelle 4-265 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-292-0106 772
Tabelle 4-266 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-292-0109 784
Tabelle 4-267 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-292-0111 802
Tabelle 4-268 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-292-0112 818
Tabelle 4-269 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-236-0102 831
Tabelle 4-270 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-236-0104 845
Tabelle 4-271 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-236-0102 858
Tabelle 4-272 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-236-0104 864
Tabelle 4-273 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-292-0102 870
Tabelle 4-274 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-292-0104 876
Tabelle 4-275 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-292-0109 882
Tabelle 4-276 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-292-0111 890

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod) [21] 78

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM 101

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten 102

Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) 103

Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten 104

Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) 105

Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten 193

Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zVT EFV (in Kombination mit FTC/TDF oder ABC/3TC) bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten 194

Abbildung 9: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von EVG/COBI/FTC/TAF mit EFV/FTC/TDF 233

Abbildung 10: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 245

Abbildung 11: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 246

Abbildung 12: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 246

Abbildung 13: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96) 246

Abbildung 14: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 247

Abbildung 15: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 247

Abbildung 16: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von EVG/COBI/FTC/TAF mit EFV/FTC/TDF 250
Abbildung 17: Meta-Analyse für Veränderung der CD4-Zellzahl aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (LOCF-Imputation, REM, Woche 48) 259
Abbildung 18: Meta-Analyse für Veränderung der CD4-Zellzahl aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (Observed-Auswertung, REM, Woche 48) 260
Abbildung 19: Meta-Analyse für Veränderung der CD4-Zellzahl aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (LOCF-Imputation, REM, Woche 48, unter Ausschluss der Studie G292-0102) 260
Abbildung 20: Meta-Analyse für Veränderung der CD4-Zellzahl aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (Observed-Auswertung, REM, Woche 48, unter Ausschluss der Studie G292-0102) 261
Abbildung 21: Meta-Analyse für Veränderung der CD4-Zellzahl aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (LOCF-Imputation, REM, Woche 96) 261
Abbildung 22: Meta-Analyse für Veränderung der CD4-Zellzahl aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (Observed-Auswertung, REM, Woche 96) 261
Abbildung 23: Meta-Analyse für Veränderung der CD4-Zellzahl aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (Observed-Auswertung, REM, Woche 48) 262
Abbildung 24: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von EVG/COBI/FTC/TAF mit EFV/FTC/TDF 265
Abbildung 25: Meta-Analyse für Mortalität aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48) 320
Abbildung 26: Meta-Analyse für Mortalität aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 320
Abbildung 27: Meta-Analyse für Mortalität aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 320
Abbildung 28: Meta-Analyse für Mortalität aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 96) 321
Abbildung 29: Meta-Analyse für Mortalität aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 321
Abbildung 30: Meta-Analyse für Mortalität aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96) 321
Abbildung 31: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 322
Abbildung 32: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 322
Abbildung 33: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 322
Abbildung 34: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96) 323

Abbildung 35: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 323
Abbildung 36: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 324
Abbildung 37: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 324
Abbildung 38: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96) 324
Abbildung 39: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 325
Abbildung 40: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 325
Abbildung 41: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 326
Abbildung 42: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96) 326
Abbildung 43: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48) 327
Abbildung 44: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 327
Abbildung 45: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 327
Abbildung 46: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 328
Abbildung 47: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96) 328
Abbildung 48: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 328
Abbildung 49: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 329
Abbildung 50: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 329
Abbildung 51: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96) 329
Abbildung 52: Meta-Analyse für psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 330
Abbildung 53: Meta-Analyse für psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 330
Abbildung 54: Meta-Analyse für psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 330

Abbildung 55: Meta-Analyse für psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96) 331
Abbildung 56: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 331
Abbildung 57: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 332
Abbildung 58: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 332
Abbildung 59: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96) 332
Abbildung 60: Meta-Analyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 333
Abbildung 61: Meta-Analyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 333
Abbildung 62: Meta-Analyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 334
Abbildung 63: Meta-Analyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96) 334
Abbildung 64: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 334
Abbildung 65: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 335
Abbildung 66: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, Ausschluss von Studie G292-0102) 335
Abbildung 67: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 335
Abbildung 68: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96) 336
Abbildung 69: Meta-Analyse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48) 336
Abbildung 70: Meta-Analyse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 337
Abbildung 71: Meta-Analyse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 337
Abbildung 72: Meta-Analyse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 96) 337
Abbildung 73: Meta-Analyse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 338
Abbildung 74: Meta-Analyse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 338

Abbildung 75: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 338
Abbildung 76: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 339
Abbildung 77: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, Ausschluss von Studie G292-0102) 339
Abbildung 78: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 339
Abbildung 79: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96) 340
Abbildung 80: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48) 340
Abbildung 81: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 340
Abbildung 82: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 341
Abbildung 83: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 341
Abbildung 84: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96) 341
Abbildung 85: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48) 342
Abbildung 86: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 342
Abbildung 87: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 343
Abbildung 88: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 96) 343
Abbildung 89: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 343
Abbildung 90: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96) 344
Abbildung 91: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48) 344
Abbildung 92: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 344
Abbildung 93: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 345
Abbildung 94: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 96) 345

Abbildung 95: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 345
Abbildung 96: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96) 346
Abbildung 97: Meta-Analyse für AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48) 346
Abbildung 98: Meta-Analyse für AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 346
Abbildung 99: Meta-Analyse für AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 347
Abbildung 100: Meta-Analyse für AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 96) 347
Abbildung 101: Meta-Analyse für AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 347
Abbildung 102: Meta-Analyse für AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96) 348
Abbildung 103: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 348
Abbildung 104: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 349
Abbildung 105: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 349
Abbildung 106: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 349
Abbildung 107: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 350
Abbildung 108: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 350
Abbildung 109: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48) 350
Abbildung 110: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 351
Abbildung 111: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 351
Abbildung 112: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 351
Abbildung 113: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 352
Abbildung 114: Meta-Analyse für psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 352

Abbildung 115: Meta-Analyse für psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 352
Abbildung 116: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 353
Abbildung 117: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 353
Abbildung 118: Meta-Analyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 353
Abbildung 119: Meta-Analyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 354
Abbildung 120: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 354
Abbildung 121: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 354
Abbildung 122: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 355
Abbildung 123: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 355
Abbildung 124: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48) 355
Abbildung 125: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 356
Abbildung 126: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 356
Abbildung 127: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48) 356
Abbildung 128: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 357
Abbildung 129: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 357
Abbildung 130: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Alter aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) .. 386
Abbildung 131: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Alter aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 386
Abbildung 132: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 388
Abbildung 133: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) ... 389
Abbildung 134: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Rasse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48). 391

Abbildung 135: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Rasse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 391

Abbildung 136: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 393

Abbildung 137: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 394

Abbildung 138: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 396

Abbildung 139: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 396

Abbildung 140: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Alter aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) .. 398

Abbildung 141: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 400

Abbildung 142: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Rasse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96). 402

Abbildung 143: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 404

Abbildung 144: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 406

Abbildung 145: Meta-Analyse für die Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (MD, REM, Woche 48) 408

Abbildung 146: Meta-Analyse für die Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, unter Ausschluss der Studie G292-0102) 409

Abbildung 147: Meta-Analyse für die Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (MD, REM, Woche 96) 411

Abbildung 148: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 413

Abbildung 149: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Rasse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 415

Abbildung 150: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Rasse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) ... 415

Abbildung 151: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Rasse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) ... 417

Abbildung 152: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach Alter aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) .. 419

Abbildung 153: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach Alter aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) ... 420

Abbildung 154: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach Rasse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48). 422

Abbildung 155: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach Rasse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) ... 422

Abbildung 156: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) ... 424

Abbildung 157: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) ... 425

Abbildung 158: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48) ... 427

Abbildung 159: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48) ... 428

Abbildung 160: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Rasse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48) ... 431

Abbildung 161: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Rasse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48) ... 431

Abbildung 162: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48) ... 435

Abbildung 163: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48) ... 435

Abbildung 164: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) ... 437

Abbildung 165: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) ... 439

Abbildung 166: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 440

Abbildung 167: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 442

Abbildung 168: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 444

Abbildung 169: Meta-Analyse für psychiatrische Erkrankungen, stratifiziert nach Alter aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 446

Abbildung 170: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Rasse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 448

Abbildung 171: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Rasse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 448

Abbildung 172: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Rasse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 450

Abbildung 173: Meta-Analyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 452

Abbildung 174: Meta-Analyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 453

Abbildung 175: Meta-Analyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 455

Abbildung 176: Meta-Analyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 457

Abbildung 177: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 459

Abbildung 178: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, unter Ausschluss der Studie G292-0102) 459

Abbildung 179: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 460

Abbildung 180: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 462

Abbildung 181: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, Ausschluss von Studie 292-0102) 462

Abbildung 182: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 463

Abbildung 183: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 465

Abbildung 184: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, Ausschluss von Studie G292-0102) 465

Abbildung 185: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) ... 465

Abbildung 186: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 468

Abbildung 187: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, Ausschluss von Studie G292-0102) 468

Abbildung 188: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48) 468

Abbildung 189: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 471

Abbildung 190: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT), stratifiziert nach Alter aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48) 473

Abbildung 191: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT), stratifiziert nach Alter aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48) 474

Abbildung 192: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT), stratifiziert nach Alter aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96) 476

Abbildung 193: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM 484

Abbildung 194: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod) [21] 578

Abbildung 195: Flow-Chart der Studie GS-US-292-0102 756

Abbildung 196: Flow-Chart der Studie GS-US-292-0104 771

Abbildung 197: Flow-Chart der Studie GS-US-292-0106 783

Abbildung 198: Flow-Chart der Studie GS-US-292-0109 801

Abbildung 199: Flow-Chart der Studie GS-US-292-0111 817

Abbildung 200: Flow-Chart der Studie GS-US-292-0112 830

Abbildung 201: Flow-Chart für Studie GS-US-236-0102 844
Abbildung 202: Flow-Chart für Studie GS-US-236-0104 856

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/co	Geboostert mit Cobicistat
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
ART	Antiretrovirale Therapie
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATV	Atazanavir
BMD	Knochendichte (Bone Mineral Density)
BMI	Body Mass Index
CD4	Cluster of Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
C/ COBI	Cobicistat
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CYP	Cytochrom P450
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry)
EFV	Efavirenz
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)

Abkürzung	Bedeutung
$eGFR_{CG}$	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (Kreatinin-Clearance)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-3L	EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EVG	Elvitegravir
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
FEM	Modell mit festen Effekten
FEUA	Fraktionierte Exkretion von Harnsäure (Fractional Excretion of Uric Acid)
F/ FTC	Emtricitabin
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HAART	Hochwirksame antiretrovirale Therapie
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	High-Density Lipoprotein
HIV-1	Humanes Immundefizienzvirus Typ 1
HIVAN	HIV-assoziierte Nephropathie
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
IAS-USA	International Antiviral Society-USA
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
ID	Identifikationsnummer
INI	Integrase-Inhibitor (Strangtransfer-Integrase-Inhibitor)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Abkürzung	**Bedeutung**
IRIS	Immunrekonstitutionssyndrom
ITT	Intention-to-treat
IVRS/ IWRS	Interaktives Sprach-/ Webdialogsystem (Interactive Voice/ Web Response System)
KI	Konfidenzintervall
KS	Kaposi-Sarkom
LDL	Low-Density Lipoprotein
LOCF	Last Observation Carried Forward
MAC	Mycobacterium avium complex
MID	Minimal Important Difference
MCS	Mentaler Summenscore (Mental Component Summary)
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MH	Mantel-Haenszel
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten in der Analyse
n	Anzahl Patienten in der Kategorie/ mit Ereignis
n.b.	Nicht berechenbar
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OR	Odds Ratio
PBMC	Periphere mononukleäre Blutzellen (Peripheral Blood Mononuclear Cells)
PCS	Körperlicher Summenscore (Physical Component Summary)
PD	Pharmakodynamik
PEP	Postexpositionsprophylaxe
PI	Protease-Inhibitor
PK	Pharmakokinetik
POR	Peto Odds Ratio
PrEP	Präexpositionsprophylaxe
PT	Preferred Term

Abkürzung	Bedeutung
RAL	Raltegravir
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
REM	Modell mit zufälligen Effekten
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RPV	Rilpivirin
RR	Relatives Risiko
RT	Reverse Transkriptase
RTV	Ritonavir
SBR	Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie (Stay on Baseline Regimen)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SF-36	Short Form 36 Gesundheitsfragebogen (36-Item Short Form Health Survey)
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardisierte MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STR	Single-Tablet-Regime
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAF	Tenofoviralafenamid(fumarat) (entsprechend 10 mg Tenofoviralafenamid)
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofovirdisoproxil)
TLOVR	Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens (Time to Loss of Virologic Response)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UE	Unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	**Bedeutung**
ULN	Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZN	Zusatznutzen
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens des Single-Tablet-Regimen (STR) Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid (im Folgenden: EVG/COBI/FTC/TAF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Gemäß Label wird EVG/COBI/FTC/TAF „zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1)." Der Übersichtlichkeit halber wird im Folgenden auf den Verweis zu den weiteren zu beachtenden Abschnitte 4.2 und 5.1 verzichtet.

Dabei wird die interessierende und nutzenbewertungsrelevante **Patientenpopulation** zum einen nach antiretroviral nicht-vorbehandelten und antiretroviral vorbehandelten Patienten und zum anderen nach erwachsenen Patienten und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg unterschieden; entsprechend ergeben sich vier Teilpopulationen.

Die zu bewertende **Intervention** ist die Fixkombination EVG/COBI/FTC/TAF (150 mg/150 mg/200 mg/10 mg), die einmal täglich oral zu einer Mahlzeit eingenommen wird.

Als **zVT** legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende Therapien für die verschiedenen Teilpopulationen fest; zudem machte der G-BA Vorgaben zur Operationalisierung der zVT bei vorbehandelten Patienten:

Tabelle 4-1: EVG/COBI/FTC/TAF: Zweckmäßige Vergleichstherapie des Gemeinsamen Bundesausschuss

Patientenpopulation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)**
Antiretroviral **nicht-vorbehandelte** Erwachsene	EFV in Kombination mit FTC/TDF oder ABC/3TC
Antiretroviral **nicht-vorbehandelte** Jugendliche ab 12 Jahren	EFV in Kombination mit ABC/3TC

Patientenpopulation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)**
Antiretroviral **vorbehandelte** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren	Eine individuelle antiretrovirale Therapie (ART) in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
Operationalisierung der zVT entsprechend des antiretroviral vorbehandelten Patientenkollektivs:	
Antiretroviral **vorbehandelte** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren, bei denen eine Umstellungsindikation – insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen – vorliegt	Wechsel auf eine individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
Antiretroviral **vorbehandelte** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren, bei denen keine Umstellungsindikation – insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen – vorliegt	Fortführung der bestehenden Therapie
3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, ART=Antiretrovirale Therapie, EFV=Efavirenz, FTC=Emtricitabin, TDF=Tenofovirdisoproxil, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand patientenrelevanter **Endpunkte** auf der Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT). Folgende Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Wirksamkeit
  - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der Cluster of Differentiation 4 [CD4]-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (zum Beispiel Short Form 36 Gesundheitsfragebogen [SF-36], EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen [EQ-5D])

- Unerwünschte Ereignisse
  - Mortalität
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
  - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse von Interesse (im Rahmen einer individuellen antiretroviralen Therapie hängen unerwünschte Ereignisse von Interesse von der tatsächlichen Kontrollbehandlung in den Studien ab)
  - Ergänzend: Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)-definierende Ereignisse (Centers for Disease Control and Prevention [CDC] Klasse C) (gemäß aktueller European Medicines Agency [EMA]-Leitlinie)

Datenquellen

Die Bewertung des Zusatznutzens für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich von drei RCT zum zu bewertenden Arzneimittel (zbAM), in denen EVG/COBI/FTC/TAF mit EVG/COBI/FTC/Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF) verglichen wird, mit zwei RCT zur zVT, in denen EVG/COBI/FTC/TDF mit der zVT Efavirenz (EFV)/FTC/TDF verglichen wird. Es werden indirekte Vergleiche sowohl zur Gesamtpopulation als auch zu Subgruppen zu Woche 48 und 96 dargestellt.

Die Bewertung des Zusatznutzens für antiretroviral vorbehandelte Patienten basiert auf einer RCT, in der die Umstellung auf das zbAM EVG/COBI/FTC/TAF mit der unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie direkt verglichen wird. Die Fortführung der bestehenden Therapie ist gemäß Festlegung des G-BA dann eine adäquate Operationalisierung der zVT, wenn bei den untersuchten Patienten keine Umstellungsindikation aus virologischen, verträglichkeitsbedingten oder sicherheitsrelevanten Gründen vorlag: Grundsätzlich ist bei einer Studie, in der im Vergleichsarm die Fortführung der bestehenden Therapie über mindestens 96 Wochen gefordert ist, davon auszugehen, dass Patienten, die eine Umstellungsindikation aufweisen, keinesfalls in diese Studie eingeschlossen werden – dies wäre sowohl medizinisch fragwürdig als auch ethisch nicht vertretbar. Zudem bestätigt die Detail-Analyse, dass in dieser Studie Patienten eingeschlossen wurden, die keine Umstellungsindikation aufweisen (Details siehe Abschnitt 4.3.1.2.1): Da alle Patienten zum Zeitpunkt des Screenings und damit bei Einschluss in die Studie virologisch supprimiert waren, lässt sich eine virologische Umstellungsindikation ausschließen. Hinsichtlich des Vorliegens von Nebenwirkungen zeigte sich zwar bei einem bestimmten Anteil an Patienten, dass sie zu Baseline, also erst nach Einschluss in die Studie, EFV-assoziierte Nebenwirkungen aufwiesen, jedoch lag dieser Anteil deutlich unter 20%; andere potentielle Umstellungsindikationen lagen nicht vor. Da in diese Studie somit deutlich mehrheitlich (>80%) Patienten ohne Umstellungsindikation eingeschlossen wurden, ist die Operationalisierung der individuellen antiretroviralen Therapie die unveränderte Fortführung

der bestehenden Therapie – die Studie ist somit als nutzenbewertungsrelevant einzustufen (siehe Tabelle 4-1). Diese Studie enthält somit einen direkten Vergleich; es werden Ergebnisse sowohl zur Gesamtpopulation als auch zu Subgruppen zu Woche 48 dargestellt.

Vorgelegt werden jeweils die Ergebnisse aus dem klinischen Studienbericht (CSR) und zusätzlich post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen.

Für jugendliche Patienten (im Alter zwischen 12 und 18 Jahren) liegt eine einarmige Studie vor, in der die Patienten über 48 Wochen mit EVG/COBI/FTC/TAF behandelt wurden. Damit liegen keine klinischen Daten vor, die sich zur Bewertung des Zusatznutzens in dieser Patientenpopulation eignen. Aufgrund der Tatsache, dass diese Studie zu einer Zulassung für die adoleszente Population geführt hat, sowie ihrer Relevanz für den Versorgungskontext wurde die verfügbare Evidenz zu dieser Patientenpopulation dennoch dargestellt.

Außerdem werden Ergebnisse aus einer nicht-randomisierten Studie zu erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion und milder bis moderater Nierenfunktionseinschränkung dargestellt. Auch diese Studie eignet sich nicht für die Bewertung des Zusatznutzens, wird aber dennoch dargestellt, weil sie zum einen zur Zulassung für diese Population geführt hat und zum anderen deutlich das gute Sicherheitsprofil von EVG/COBI/FTC/TAF in einer renal eingeschränkten Population zeigt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Einschlusskriterien für die einzuschließenden Studien wurden getrennt für die untersuchten Populationen wie folgt definiert:

- Population:
  - Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten
    - Erwachsene
    - Jugendliche Patienten (ab 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)
  - Antiretroviral vorbehandelte Patienten
    - Erwachsene
    - Jugendliche Patienten (ab 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)

  jeweils mit einer HIV-1-Infektion. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren (INI), FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen.
- Intervention: Einmal täglich 150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC und 10 mg TAF

- Vergleichstherapie:
  - Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten:
    - Erwachsene: Einmal täglich 600 mg EFV, 200 mg FTC und 245 mg TDF oder einmal täglich 600 mg EFV, 600 mg Abacavir (ABC) und 300 mg Lamivudin (3TC)
    - Jugendliche Patienten (ab 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg): Einmal täglich 600 mg EFV, 600 mg ABC und 300 mg 3TC
  - Antiretroviral vorbehandelte Patienten:
    - Erwachsene: Individuelle antiretrovirale Therapie (Operationalisierung abhängig vom Vorliegen einer Umstellungsindikation des untersuchten Patientenkollektivs, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1)
    - Jugendliche Patienten (ab 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg): Individuelle antiretrovirale Therapie (Operationalisierung abhängig vom Vorliegen einer Umstellungsindikation des untersuchten Patientenkollektivs, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1)
- Endpunkte: virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen), immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl), gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von Interesse und ergänzend AIDS-definierende unerwünschte Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)
- Studientyp: RCT
- Studiendauer: ≥48 Wochen
- 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

Bei Suchen nach Studien für einen indirekten Vergleich wurde die Behandlung, die sich als Brückenkomparator eignet, als Intervention gewertet.

Ausschlusskriterium war jeweils das Nichterfüllen von mindestens einem der definierten Einschlusskriterien. Bei der Selektion von Studien für einen indirekten Vergleich wurden Studien, die nicht mindestens einen vergleichbaren Auswertungszeitpunkt (zu dem in den Studien zum zbAM berichteten Auswertungszeitpunkt) berichten, ausgeschlossen.

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Alle in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossenen Studien waren RCT und entsprechen demnach Evidenzstufe Ib.

Im Folgenden wird zusammenfassend die Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden nur die Endpunkte berücksichtigt, für die ein Zusatznutzen beziehungsweise ein geringerer Nutzen durch EVG/COBI/FTC/TAF festgestellt wurde. Für diese Endpunkte werden die Ergebnisse in der Gesamtpopulation und – sofern fazitrelevant – zusätzlich Ergebnisse in Subgruppen dargestellt.

Tabelle 4-2: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten

Zusatznutzen durch EVG/C/F/TAF im Vergleich zu EFV/F/TDF	**Geringerer Nutzen durch EVG/C/F/TAF im Vergleich zu EFV/F/TDF[a]**
Wirksamkeit	
• **Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)** Gesamtpopulation: OR: 1,75 [1,04; 2,96], p=0,0346 (Woche 48) OR: 1,35 [0,84; 2,18], p=0,2198 (Woche 96) Kaukasisch: Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN OR: 1,26 [0,61; 2,60], p=0,5308 (Woche 48) Nicht-kaukasisch: Hinweis auf beträchtlichen ZN OR: 2,64 [1,23; 5,68], p=0,0130 (Woche 48) ≤100.000 Kopien/mL: Hinweis auf beträchtlichen ZN OR: 2,51 [1,30; 4,86], p=0,0062 (Woche 48) >100.000 Kopien/mL: Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN OR: 0,85 [0,35; 2,05], p=0,7157 (Woche 48) • **Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)** Gesamtpopulation: MD: 57,44 [27,80; 87,07], p=0,0001; SMD: 0,35 [0,16; 0,53] (Woche 48)[b] MD: 47,06 [12,08; 82,04], p=0,0084; SMD: 0,24 [0,06; 0,41] (Woche 96) >350 Zellen/µL: Anhaltspunkt für geringen ZN MD: 83,26 [41,85; 124,67], p<0,0001; SMD: 0,46 [0,23; 0,69] (Woche 48)[b]	

Zusatznutzen durch EVG/C/F/TAF im Vergleich zu EFV/F/TDF	**Geringerer Nutzen durch EVG/C/F/TAF im Vergleich zu EFV/F/TDF[a]**
Sicherheit	
• **Therapieabbrüche aufgrund UE** Gesamtpopulation: POR: 0,55 [0,19; 1,61], p=0,2779 (Woche 48) OR: 0,35 [0,13; 0,94], p=0,0380 (Woche 96) >350 Zellen/µL: Beleg für beträchtlichen ZN POR: 0,21 [0,05; 0,85], p=0,0293 (Woche 48) OR: 0,20 [0,04; 0,90], p=0,0359 (Woche 96) ≤350 Zellen/µL: Anhaltspunkt für geringen ZN POR: 2,15 [0,42; 10,99], p=0,3564 (Woche 48) OR: 0,88 [0,19; 4,07], p=0,8667 (Woche 96) • **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** Gesamtpopulation: Beleg für geringen ZN OR: 0,61 [0,42; 0,89], p=0,0100 (Woche 48) OR: 0,60 [0,41; 0,87], p=0,0073 (Woche 96) • **Psychiatrische Erkrankungen (SOC)** Gesamtpopulation: Beleg für beträchtlichen ZN OR: 0,54 [0,37; 0,78], p=0,0010 (Woche 48) OR: 0,58 [0,40; 0,83], p=0,0032 (Woche 96) • **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)** Gesamtpopulation: OR: 0,60 [0,41; 0,88], p=0,0085 (Woche 48) OR: 0,67 [0,46; 0,98], p=0,0370 (Woche 96) Kaukasisch: Beleg für geringen ZN OR: 0,45 [0,26; 0,76], p=0,0027 (Woche 48) Nicht-kaukasisch: Hinweis auf geringen ZN OR: 1,07 [0,57; 2,00], p=0,8353 (Woche 48) • **Knochenfrakturen (HLGT)** Gesamtpopulation: POR: 0,73 [0,19; 2,76], p=0,6461 (Woche 48) OR: 1,21 [0,39; 3,74], p=0,7440 (Woche 96) ≥40 Jahre: Hinweis auf geringen ZN POR: 0,07 [0,01; 0,998], p=0,0498 (Woche 48)	• **Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)** Gesamtpopulation: kein Gesamtschätzer darstellbar (Woche 48) OR: 1,29 [0,90; 1,83], p=0,1644 (Woche 96) ≤350 Zellen/µL: Beleg für geringeren Nutzen (Ausmaß: gering) OR*:* 1,97 [1,15; 3,35], p=0,0132 (Woche 48) OR*:* 1,94 [1,07; 3,51], p=0,0280 (Woche 96)

[a] Für SUE besteht zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von EVG/C/F/TAF, der rein theoretisch einen geringeren Nutzens in der Gesamtpopulation implizieren würde; aufgrund des fehlenden Zusammenhangs zwischen Intervention und Nebenwirkung ist ein Schaden in diesen Fällen medizinisch jedoch nicht ableitbar (Details siehe Gesamtfazit zum Zusatznutzen in Abschnitt 4.4.2 bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen). Entsprechend werden die Ergebnisse hier nicht dargestellt.

[b] Aufgrund statistisch heterogener Ergebnisse in der Meta-Analyse wurde Studie GS-US-292-0102 aus der Meta-Analyse zum zbAM und entsprechend aus dem indirekten Vergleich ausgeschlossen.

Im Falle eines signifikanten Gesamtschätzers und des Vorliegens von lediglich einem Hinweis auf Effektmodifikation, wird der Zusatznutzen auch für die nicht-signifikante Subgruppe – allerdings mit verringerter Wahrscheinlichkeit – abgeleitet.

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, HLGT=High Level Group Term, MD=Mittelwertdifferenz, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, ZN=Zusatznutzen

Tabelle 4-3: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu SBR bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten

Zusatznutzen durch EVG/C/F/TAF im Vergleich zu SBR	**Geringerer Nutzen durch EVG/C/F/TAF im Vergleich zu SBR[a]**
Wirksamkeit	
• **Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)** Gesamtpopulation: OR: 2,57 [1,52; 4,32], p=0,0004 USA: Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN OR: 1,90 [0,99; 3,64], p=0,0542 Ex-USA: Hinweis auf beträchtlichen ZN OR: 4,46 [1,78; 11,18], p=0,0014	
Sicherheit	
• **UE Grad 3-4** Gesamtpopulation: OR: 0,75 [0,52; 1,08], p=0,1218 Kaukasisch: Anhaltspunkt für geringen ZN OR: 0,61 [0,39; 0,94], p=0,0244 • **Therapieabbrüche aufgrund UE** Gesamtpopulation: Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN POR: 0,33 [0,13; 0,84], p=0,0191	• **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** Gesamtpopulation: OR: 1,82 [1,33; 2,49], p=0,0002 Männlich: Anhaltspunkt für geringeren Nutzen geringen Ausmaßes OR: 2,06 [1,46; 2,90], p<0,0001

[a] Zwar besteht hinsichtlich gastrointestinaler Erkrankungen (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von EVG/C/F/TAF in der Gruppe der männlichen Patienten, aber in Anbetracht der Tatsache, dass gerade gastrointestinale Nebenwirkungen generell bei fast allen antiretroviralen Arzneimitteln zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören, sowie im Hinblick auf die Art und den Schweregrad der gastrointestinalen Ereignisse sowie den nur marginalen Unterschied bei einzelnen, teils gegenläufigen Symptomen, wird die tatsächliche klinische Relevanz dieses Ergebnisses als sehr gering eingeschätzt und es wird kein Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet.

Im Falle eines signifikanten Gesamtschätzers und des Vorliegens von lediglich einem Hinweis auf Effektmodifikation, wird der Zusatznutzen auch für die nicht-signifikante Subgruppe – allerdings mit verringerter Wahrscheinlichkeit – abgeleitet.

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, UE=Unerwünschtes Ereignis, ZN=Zusatznutzen

Für jugendliche Patienten (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) und für erwachsene Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionseinschränkung liegen keine Studien vor, die sich zur Bewertung des Zusatznutzens eignen. Dennoch werden die Ergebnisse der verfügbaren Evidenz aus zwei nicht-randomisierten Studien aufgrund ihrer klinischen Relevanz und unterstützenden Aussagekraft hinsichtlich des günstigen Sicherheitsprofils von EVG/COBI/FTC/TAF hier im Folgenden ebenfalls dargestellt. Es wird jedoch auf Basis dieser Studien keine Ableitung eines Zusatznutzens vorgenommen:

Tabelle 4-4: Studienergebnisse von EVG/COBI/FTC/TAF bei jugendlichen Patienten (ab 12 Jahren) (GS-US-292-0106) und bei erwachsenen Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionseinschränkung (GS-US-292-0112)

Endpunktkategorie Endpunkt	**GS-US-292-0106**		**GS-US-292-0112**[a]			
	EVG/C/F/TAF		**EVG/C/F/TAF** Antiretroviral vorbehandelt		**EVG/C/F/TAF** Antiretroviral nicht-vorbehandelt	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Wirksamkeit						
Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen zu Woche 48)	50	46 (92,0)	175	164 (93,7)	2	2 (100,0)
Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl bis Woche 48)	47	**MW (SD):** 224 (170,3)	164	**MW (SD):** 16 (158,0)	2	**MW (SD):** 144 (169,7)
Sicherheit						
Mortalität	50	0	242	0	6	0
Gesamtrate UE	50	42 (84,0)	242	209 (86,4)	6	5 (83,3)
SUE	50	6 (12,0)	242	26 (10,7)	6	0
UE Grad 3-4	50	6 (12,0)	242	18 (7,4)	6	0
Therapieabbrüche aufgrund UE	50	0	242	8 (3,3)	6	0
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	50	17 (34,0)	242	52 (21,5)	6	1 (16,7)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	50	6 (12,0)	242	26 (10,7)	6	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	50	15 (30,0)	242	39 (16,1)	6	1 (16,7)
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)	50	27 (54,0)	242	85 (35,1)	6	2 (33,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	50	2 (4,0)	242	33 (13,6)	6	1 (16,7)
Nierenversagen und -funktionsstörung (HLT)		n.b.	242	4 (1,7)	6	0
Augenerkrankungen (SOC)	50	4 (8,0)	242	22 (9,1)	6	0

Endpunktkategorie Endpunkt	GS-US-292-0106		GS-US-292-0112[a]			
	EVG/C/F/TAF		EVG/C/F/TAF Antiretroviral vorbehandelt		EVG/C/F/TAF Antiretroviral nicht-vorbehandelt	
Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)	50	2 (4,0)	242	5 (2,1)	6	0
Osteopenie (PT)	50	0	242	19 (7,9)	6	0
Osteoporose (PT)	50	0	242	9 (3,7)	6	1 (16,7)
Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)	50	0	242	0	6	0

[a] Die Ergebnisse beziehen sich nur partiell auf Woche 48 Ergebnisse. Nicht alle Patienten hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts 48 Wochen Behandlung abgeschlossen.

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, EMA=European Medicines Agency, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, HLGT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl Patienten in der Kategorie/ mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, PT=Preferred Term, SD=Standardabweichung, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TAF=Tenofoviralafenamid, UE=Unerwünschtes Ereignis

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl im Hinblick auf die Morbidität als auch hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils deutliche Vorteile für EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zVT.

Gerade im Hinblick auf die beiden wichtigsten Ziele einer antiretroviralen Therapie – virologische Suppression und immunologische Rekonstitution – weist EVG/COBI/FTC/TAF direkte patientenrelevante Vorteile auf: EVG/COBI/FTC/TAF ist sowohl beim virologischen als auch beim immunologischen Ansprechen statistisch signifikant überlegen und stellt damit eine bedeutsame Verbesserung im Hinblick auf die Morbidität dar. Das virologische Ansprechen als grundsätzliche Voraussetzung für eine immunologische Rekonstitution ist dabei der wichtigste Morbiditäts-Endpunkt – entsprechend patientenrelevant ist also der statistisch signifikante Vorteil von EVG/COBI/FTC/TAF in der Gesamtpopulation gerade auch zu dem früheren Auswertungszeitpunkt. Die konsekutive immunologische Rekonstitution zeigt sich im Anstieg der CD4-Zellen. Die therapieinduzierte Zunahme der CD4-Zellzahl ist nicht nur bei niedrigen CD4-Zellzahlen und geschwächtem Immunsystem, sondern auch bei immunologisch gesünderen Patienten hochrelevant. Da gerade eine immunologisch gesündere Population jedoch bereits jetzt den größten Teil der Neueinstellungen ausmacht, ist die statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von EVG/COBI/FTC/TAF bei Patienten mit CD4-Zellzahl >350 Zellen/µL im Hinblick auf ihre Patientenrelevanz im Versorgungskontext besonders bedeutsam.

Die Nebenwirkungen einer Therapie sind nicht nur direkt patientenrelevant, sondern stellen in der antiretroviralen Therapie durch ihren Einfluss auf die Adhärenz auch die Basis für den virologischen und immunologischen Therapieerfolg dar; entsprechend hoch ist die Patientenrelevanz von Nebenwirkungen zu bewerten. Durch die bessere Verträglichkeit sinkt auch das Risiko für eine nebenwirkungsbedingte Umstellung und damit steigt die Persistenz der Therapie – dies ist insbesondere angesichts des hohen Anteils von Patienten, die ihre antiretrovirale Therapie bereits im ersten Jahr wechseln (müssen), ein relevanter Aspekt. Der langfristige Verbleib auf einem Regime, zumal wenn es sich um die antiretrovirale Initialtherapie handelt, ist vor folgendem Hintergrund wichtig: Frühe und häufige Therapiewechsel schränken die noch zur Verfügung stehenden Therapieoptionen immer weiter ein; zudem erhöhen sich Komplexität und Kosten der nachfolgend eingesetzten Regime, was wiederum das Risiko der Nicht-Adhärenz steigert. Darüber hinaus zeigen Daten, dass mit der Dauer der viralen Suppression die Wahrscheinlichkeit für einen virologischen Rebound sinkt. Vor diesem Hintergrund besonders hervorzuheben ist der Vorteil von EVG/COBI/FTC/TAF im Hinblick auf nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche, der sich zunächst in verschiedenen Subgruppen zeigt – insbesondere auch in den im deutschen Versorgungskontext wichtigen Patientenpopulationen der Patienten mit über 350 CD4-Zellen/µL zu Baseline – und nach der kompletten kontrollierten Behandlungsphase auch in der Gesamtpopulation.

Die nebenwirkungsbedingten Vorteile von EVG/COBI/FTC/TAF zeigen sich dabei im Wesentlichen bei zentralnervösen Nebenwirkungen, also Erkrankungen des Nervensystems (Systemorganklasse, SOC) wie Schwindel oder Kopfschmerzen und psychiatrischen Erkrankungen (SOC) wie abnormen Träumen, Schlaflosigkeit oder Angst. Gerade zentralnervöse Nebenwirkungen können die Adhärenz negativ beeinflussen; zudem stellen sie nicht nur äußerst unangenehme, sondern auch stark beeinträchtigende Belastungen im Alltag mit deutlich reduzierter Lebensqualität dar und sind damit hochrelevant für Patienten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sind für die Betroffenen nicht nur sehr unangenehm, sondern darüber hinaus auch noch äußerlich sichtbar. Gerade bei derart belastenden Nebenwirkungen besteht immer das Risiko, dass Patienten ihre Therapie nicht einnehmen oder sogar unkontrolliert abbrechen, was zu Resistenzentwicklung, Verlust an Therapieoptionen und Krankheitsprogression führen kann. Umso bedeutsamer, dass EVG/COBI/FTC/TAF gerade hinsichtlich Haut-assoziierter Nebenwirkungen – besonders in der im deutschen Versorgungskontext primär relevanten Gruppe der kaukasischen Patienten – einen deutlichen Vorteil aufweist.

Ein weiterer Vorteil für EVG/COBI/FTC/TDF zeigt sich hinsichtlich der Knochenfrakturen (High Level Group Term, HLGT) in der Altersgruppe von ≥40 Jahren; möglicherweise spiegeln sich hier bereits die beschriebenen ossären Vorteile von TAF im Vergleich zu TDF wider.

Neben den beschriebenen positiven Aspekten hinsichtlich der Verträglichkeit wurde auch ein Nachteil beobachtet: Dieser zeigte sich bei gastrointestinalen Nebenwirkungen in der Subgruppe der immunologisch kränkeren Patienten mit Ausgangs-CD4-Zellzahl

<350 CD4-Zellen/µL; bei den immunologisch gesünderen Patienten hingegen zeigt sich kein Unterschied. Gastrointestinale Symptome gehören – insbesondere in der Anfangsphase – bei fast allen antiretroviralen Arzneimitteln zu den häufigsten Nebenwirkungen, wobei Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) ein insgesamt eher günstiges gastrointestinales Nebenwirkungsprofil aufweisen, Booster und geboosterte Protease-Inhibitoren (PI) hingegen häufig mit gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert sind. Im Hinblick auf die Patientenrelevanz gastrointestinaler Nebenwirkungen ist zu berücksichtigen, dass gerade Diarrhoe und Übelkeit sowohl medikamentös als auch nicht-medikamentös sehr gut handhabbar und damit nicht mehr so belastend für den Patienten sind. Dies bestätigt sich auch durch die Tatsache, dass sich hinsichtlich der nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüche ein durchgängiger Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF zeigt, der über die Zeit sogar deutlicher wird.

Ein statistischer Unterschied zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TDF zeigt sich zwar auch hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, dieser ist allerdings sowohl im Hinblick auf den tatsächlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation als auch hinsichtlich der Vielzahl und Heterogenität der Symptome und damit ihrer tatsächlichen Patientenrelevanz differenziert zu beurteilen. So wurden in allen drei Studien rund 100 verschiedene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus unterschiedlichen SOC bei ebenso vielen Patienten diagnostiziert – nach Abschluss der kompletten kontrollierten Phase war das häufigste Symptom eine Appendizitis, die gerade mal bei neun der Patienten auftrat. Von diesen Ereignissen wurde lediglich ein Bruchteil von den Prüfärzten als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt – ein statistisch signifikanter Unterschied bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit möglichem Kausalzusammenhang zwischen den Armen besteht nicht. Vollkommen unabhängig von der Prüfarzt-Beurteilung erscheint ein tatsächlicher Zusammenhang mit der Studienmedikation hier allein schon aufgrund der Vielzahl und diffusen Verteilung der beschriebenen Symptome extrem unwahrscheinlich: Sogar bei den im Grunde identischen Zwillingsstudien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 zeigt sich keinerlei relevante Überschneidung der Diagnosen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Entsprechend ergibt sich bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die vom Prüfarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurden, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Medizinisch plausibel kann also für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgrund des fehlenden Kausalzusammenhangs kein Nachteil abgeleitet werden.

In der Gesamtschau ist für die Population der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten ein **geringer Zusatznutzen** abzuleiten. Da ein adjustierter indirekter Vergleich mit fünf hochwertigen RCT vorliegt, – insgesamt basierend auf einer sehr großen Patientenzahl – ‚die zudem hinsichtlich der relevanten Aspekte (unter anderem Design, Population, Endpunktoperationalisierung) nahezu identisch sind, ist dieser als **Beleg** einzustufen.

Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten

Auch für die vorbehandelten Patienten zeigen sich in der Gesamtschau sowohl im Hinblick auf die Morbidität als auch hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils deutliche Vorteile für EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zVT.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde anhand von patientenrelevanten und validen Endpunkten gezeigt, dass EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Patienten gerade im Hinblick auf eines der beiden wichtigsten Ziele einer antiretroviralen Therapie – virologische Suppression – direkte patientenrelevante Vorteile im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie aufweist: So zeigt sich im Hinblick auf das virologische Ansprechen als primärem Endpunkt und validem Surrogat für die Morbidität eine deutliche, statistisch signifikante Überlegenheit und damit auch bei vorbehandelten Patienten eine bedeutsame und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zVT. Der Vorteil von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der Fortführung der bestehenden Therapie zeigte sich insbesondere in der Gruppe ex-USA. Da gerade in dieser Gruppe hauptsächlich Zentren aus europäischen Ländern eingeschlossen wurden (44 von 77), besteht in der primär für den deutschen Versorgungskontext relevanten Subgruppe ein Zusatznutzen für EVG/COBI/FTC/TAF. Da zudem in beiden regionalen Subgruppen ein numerischer Vorteil von EVG/COBI/FTC/TAF hinsichtlich des virologischen Ansprechens besteht, kann von einer eher untergeordneten Relevanz dieser Effektmodifikation ausgegangen werden. Hinsichtlich der immunologischen Wirksamkeit ist EVG/COBI/FTC/TAF in dieser „immunologisch gesunden“ Studienpopulation im Vergleich zu Fortführung der bestehenden Therapie nicht unterlegen.

Nebenwirkungen sind nicht nur direkt patientenrelevant, sondern stellen in der antiretroviralen Therapie durch ihren Einfluss auf die Adhärenz auch die Basis für den virologischen und immunologischen Therapieerfolg dar. In diesem Zusammenhang ist die Therapieabbruchrate ein besonders wichtiger Indikator für die Verträglichkeit einer Therapie. Dieser Parameter ist auch vor dem Hintergrund relevant, dass der langfristige Verbleib auf einem Regime zum einen die für einen Therapiewechsel wichtige Varianz an Behandlungsoptionen erhält und zum anderen mit Dauer der viralen Suppression die Wahrscheinlichkeit für einen virologischen Rebound sinkt. Bei der Bewertung des Verträglichkeitsprofils sind dabei grundsätzlich sowohl ein Selektions- als auch ein Reporting Bias zu berücksichtigen, die sich im Ergebnis eigentlich zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF auswirken sollten:

- Selektions-Bias: Bei Einschluss in die Studie GS-US-292-0109 waren die Patienten virologisch supprimiert und mindestens zwei Jahre unverändert mit ihrem bisher ersten antiretroviralen Regime vorbehandelt. Damit muss bei den hier eingeschlossenen Patienten nicht nur davon ausgegangen werden, dass die Therapie virologisch und immunologisch gut wirksam war, sondern auch, dass die Therapie grundsätzlich gut vertragen wurde, da Patienten mit Nebenwirkungen mit sehr großer Wahrscheinlichkeit bereits umgestellt wurden. Unerwünschte Ereignisse treten jedoch eigentlich gerade nach dem Beginn einer neuen Therapie, hier EVG/COBI/FTC/TAF, in einer anfänglichen Gewöhnungsphase regelhaft gehäuft auf. In diesem Zusammenhang konstatiert die EMA im European Public Assessment Report (EPAR) zu FTC/ Rilpivirin (RPV)/TDF wie folgt:

  > "It is recognised that there is an inherent bias in the design of any switch study (against the switch group) in virologically suppressed patients, because such studies select for enrolment those subjects who have been tolerating their baseline regimen".

  Dieser Bias wurde für andere Studien ähnlichen Designs bereits beschrieben – hier für die SWIFT-Studie zur Umstellung von 3TC/ABC auf FTC/TDF (jeweils in Kombination mit PI/ geboostert mit Ritonavir [/r]):

  > "This finding is not unexpected as previous studies demonstrate an increase in certain adverse events when stable subjects are switched to a new therapy".

- Reporting Bias: Die Studie wurde in einem offenen Design durchgeführt, das heißt, es war den Patienten bekannt, ob sie eine neue, ihnen unbekannte Therapie oder weiterhin die ursprüngliche, ihnen bekannte Therapie einnehmen. Da sich Patienten unter einer neuen Therapie naturgemäß deutlich intensiver und auch kritischer beobachten, liegt ein Reporting Bias hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse zuungunsten der neuen Medikation, hier EVG/COBI/FTC/TAF, vor.

Vor diesem Hintergrund wäre zu erwarten, dass die Umstellung von einer lange gewohnten und gut verträglichen auf eine neue Therapie zu einer deutlich höheren Rate an – wenn auch nur milden und transienten – Nebenwirkungen führt. Umso bemerkenswerter ist, dass sich in dieser für EVG/COBI/FTC/TAF eigentlich ungünstigen Konstellation dennoch deutliche Vorteile im Hinblick auf die Verträglichkeit zeigen: So ist EVG/COBI/FTC/TAF der Fortführung der bestehenden Therapie hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse statistisch signifikant überlegen. Ein weiterer Vorteil besteht im Hinblick auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse Grad 3-4 bei kaukasischen Patienten: In dieser im deutschen Versorgungskontext besonders relevanten Population konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF zu statistisch signifikant weniger schweren unerwünschten Ereignissen führt als die Fortführung der bestehenden Therapie.

Statistisch signifikante Nachteile der Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF zeigten sich lediglich hinsichtlich der Erkrankungen des Nervensystems (SOC) und gastrointestinalen Erkrankungen (SOC), und dies jeweils nur in der Subgruppe der männlichen Patienten. Dabei begründet sich der Unterschied bei den Erkrankungen des Nervensystems ausschließlich durch die unter EVG/COBI/FTC/TAF häufigeren, unspezifischen Kopfschmerzen und nicht durch unter EFV häufig auftretenden anderen zentralnervösen Symptome wie Schwindel oder

Benommenheit. Gastrointestinale Symptome gehören insbesondere auch in der Anfangsphase bei fast allen antiretroviralen Arzneimitteln zu den häufigsten Nebenwirkungen. In der vorgelegten Studie zeigten sich teils marginale Unterschiede bei einzelnen Symptomen – primär Flatulenz, Diarrhoe, Obstipation und Übelkeit – die nur in ihrer Gesamtheit zu einem statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF führen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Effekte teils gegenläufig (Diarrhoe und Obstipation) sind, sodass davon auszugehen ist, dass hier kein einheitlicher und damit spezifischer Effekt der Medikation vorliegt. Hinzu kommt, dass gerade die in der Anfangsphase einer Therapie auftretenden Nebenwirkungen in den meisten Fällen mild und transient sind, was im vorliegenden Fall noch dadurch bestätigt wird, dass die Nebenwirkungen nicht zu einer höheren Rate an Therapieabbrüchen geführt haben – ganz im Gegenteil zeigen sich im Hinblick auf die Therapieabbruch-Rate sogar Vorteile für EVG/COBI/FTC/TAF. Vor dem Hintergrund der Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen, insbesondere aber im Hinblick auf Art und Schweregrad der jeweiligen Ereignisse sowie die nur marginalen Unterschiede bei einzelnen, teils noch gegenläufigen Symptomen, wird die tatsächliche klinische Relevanz dieses Ergebnisses als sehr gering eingeschätzt.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des SF-36 und des EQ-5D, zeigt sich kein Unterschied zwischen einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF und der Fortführung der bestehenden Therapie.

Insgesamt wird hier somit für antiretroviral vorbehandelte Patienten ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet. Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass es keinen fazitrelevanten Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Art der Vortherapie gab: Da diese mit einem INI-basierten, einem NNRTI-basierten und einem PI-basiertes Regime Kombinationspartner aus drei unterschiedlichen Klassen umfassten, sind die Ergebnisse auf die vorbehandelte Patientenpopulation breit übertragbar.

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).

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 Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens des STR EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zVT. Gemäß Label wird EVG/COBI/FTC/TAF „zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen“ [1].

Patientenpopulation

Die gemäß Indikation zugelassene Patientenpopulation umfasst Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), deren HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen dürfen. Dabei wird zum einen nach antiretroviral nicht-vorbehandelten und antiretroviral vorbehandelten Patienten und zum anderen nach erwachsenen Patienten und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg unterschieden, sodass sich insgesamt vier Teilpopulationen ergeben.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die Fixkombination EVG/COBI/FTC/TAF. EVG/COBI/FTC/TAF wird einmal täglich als Filmtablette zu einer Mahlzeit oral eingenommen und enthält 150 mg des INI EVG und 150 mg des Boosters COBI sowie 200 mg FTC und 10 mg TAF (nukleos[t]idale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [NRTI]). Diese Einnahmemodalitäten gelten sowohl für erwachsene als auch für jugendliche Patienten.

Vergleichstherapie

Als zVT für die **antiretroviral nicht-vorbehandelte Patientenpopulation** wurden vom G-BA folgende Therapien in Abhängigkeit vom Alter festgelegt (G-BA-Beratungsgespräch vom 16. März 2015) [2] (Tabelle 4-5):

Tabelle 4-5: Zweckmäßige Vergleichstherapie für die antiretroviral nicht-vorbehandelte Patientenpopulation

Patientenpopulation	**zVT**
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene	EFV in Kombination mit FTC/TDF oder ABC/3TC
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	EFV in Kombination mit ABC/3TC
3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, EFV=Efavirenz, FTC=Emtricitabin, TDF=Tenofovirdisoproxil, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Als zVT für die **antiretroviral vorbehandelte Patientenpopulation** hat der G-BA altersunabhängig folgende Therapie als zVT festgelegt (G-BA-Beratungsgespräch vom 16. März 2015) [2] (Tabelle 4-6):

- Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Aus dem Wortlaut der zVT folgt, dass sich eine individuelle antiretrovirale Therapie aus Vorbehandlung und Umstellungsindikation ergibt – um die Therapie der Vorgabe folgend zu individualisieren, sind vorbehandelte Patienten mit einer Umstellungsindikation also auf eine entsprechend der patientenindividuellen Voraussetzungen zu bestimmende Wechseloption umzustellen. Die Umstellungsindikation ist dabei definiert als „insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen“.

Im Umkehrschluss ist bei vorbehandelten Patienten, bei denen keine Umstellungsindikation vorliegt, eine Umstellung zur Therapieindividualisierung also medizinisch nicht notwendig (zur Abgrenzung siehe Modul 3, Abschnitt 3.1 und Modul 4 Abschnitt 4.3.1.2.1) – folglich

entspricht in diesem Fall die Fortführung der bestehenden Therapie einer individuellen antiretroviralen Therapie und damit der festgelegten zVT.

Die zVT für antiretroviral vorbehandelte Patienten ist somit abhängig vom untersuchten Patientenkollektiv zu operationalisieren, entsprechend hat der G-BA wie folgt festgelegt [2]:

- Die zVT für Patienten mit Umstellungsindikation ist ein Wechsel, respektive das Angebot einer Wechseloption auf die jeweilige individuelle antiretrovirale Therapie. Diese kann für die jeweiligen Patienten a priori, d. h. vor der Randomisierung, für die individuelle Umstellungsindikation in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel festgelegt werden.
- Die zVT für Patienten ohne Umstellungsindikation ist die Fortführung der bisherigen Therapie, da bei diesen Patienten davon auszugehen ist, dass die bestehende Therapie bereits adäquat individualisiert ist.

Zusammenfassend ergibt sich die zVT für die vorbehandelte Patientenpopulation einschließlich der Operationalisierung wie folgt:

Tabelle 4-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie für die antiretroviral vorbehandelte Patientenpopulation

Patientenpopulation	**zVT**
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren	Eine individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
Operationalisierung der zVT entsprechend des antiretroviral vorbehandelten Patientenkollektivs:	
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren, bei denen eine Umstellungsindikation – insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen – vorliegt	Wechsel auf eine individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Patientenpopulation	**zVT**
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren, bei denen keine Umstellungsindikation – insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen – vorliegt	Fortführung der bestehenden Therapie
ART=Antiretrovirale Therapie, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Der Festlegung des G-BA zu den zVT wird gefolgt.

Endpunkte

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis von RCT. Folgende Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Wirksamkeit
  - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Beispiel anhand des SF-36 oder EQ-5D
- Unerwünschte Ereignisse
  - Mortalität
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
  - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse von Interesse (im Rahmen einer individuellen antiretroviralen Therapie hängen unerwünschte Ereignisse von Interesse von der tatsächlichen Kontrollbehandlung in den Studien ab)
  - Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

Studientypen

Da RCT mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind, liefern sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, die für die

Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention zuverlässigsten Ergebnisse. Entsprechend werden der Zusatznutzenbewertung RCT zugrunde gelegt.

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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

Gemäß den im vorherigen Abschnitt 4.2.1 definierten Komponenten der Fragestellung zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF in den entsprechenden Teilpopulationen wird nach Studien gesucht, die die folgenden Kriterien erfüllen:

Tabelle 4-7: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei **antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen** Patienten

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Population	Antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion, deren HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen dürfen	1	• Patienten mit anderen Infektionen • Gesunde Personen • Kinder und Jugendliche • Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene	1

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Intervention	Einmal täglich 150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC und 10 mg TAF	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
	Bei Suchen nach Studien für einen indirekten Vergleich: Brückenkomparator (wird dabei als Intervention gewertet), der dem Komparator aus den Studien zum zbAM entspricht		Bei Suchen nach Studien für einen indirekten Vergleich: • Anderer Brückenkomparator als in den für einen indirekten Vergleich geeigneten Studien zum zbAM • Nicht zugelassene oder abweichende Dosierungen von den beim Komparator in den für einen indirekten Vergleich geeigneten Studien zum zbAM verwendeten Dosierungen	
Vergleichstherapie	Einmal täglich 600 mg EFV, 200 mg FTC und 245 mg TDF oder einmal täglich 600 mg EFV, 600 mg ABC und 300 mg 3TC	3	Andere Vergleichstherapie oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	3
	Bei Suchen nach Studien für einen indirekten Vergleich gilt die gleiche Vergleichstherapie		Bei Suchen nach Studien für einen indirekten Vergleich gelten die gleichen Ausschlussgründe	
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) • Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Beispiel anhand des SF-36 oder EQ-5D • Unerwünschte Ereignisse	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien (Beobachtungsstudien, nicht-interventionelle Studien, einarmige Studien, nicht-vergleichende Studien)	5
Studiendauer	≥48 Wochen	6	<48 Wochen[a]	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	• Review-Artikel • Case Reports • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) • Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind • Jeglicher Publikationstyp, in dem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	7

[a] Bei der Selektion von Studien für einen indirekten Vergleich werden Studien, die nicht mindestens einen vergleichbaren Auswertungszeitpunkt (zu dem in den Studien zum zbAM berichteten Auswertungszeitpunkt) berichten, ausgeschlossen.

3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, CONSORT=Consolidated Standards Of Reporting Trials, EFV=Efavirenz, EQ-5D=EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, INI=Integrase-Inhibitor, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen,TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Tabelle 4-8: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei **antiretroviral nicht-vorbehandelten jugendlichen** Patienten ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Population	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion, deren HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen dürfen	1	• Patienten mit anderen Infektionen • Gesunde Personen • Erwachsene Patienten • Kinder unter 12 Jahre oder mit weniger als einem Körpergewicht von mindestens 35 kg • Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche	1
Intervention	Einmal täglich 150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC und 10 mg TAF	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
	Bei Suchen nach Studien für einen indirekten Vergleich: Brückenkomparator (wird dabei als Intervention gewertet), der dem Komparator aus den Studien zum zbAM entspricht		Bei Suchen nach Studien für einen indirekten Vergleich: • Anderer Brückenkomparator als in den für einen indirekten Vergleich geeigneten Studien zum zbAM • Nicht zugelassene oder abweichende Dosierungen von den beim Komparator in den für einen indirekten Vergleich geeigneten Studien zum zbAM verwendeten Dosierungen	
Vergleichstherapie	Einmal täglich 600 mg EFV, 600 mg ABC und 300 mg 3TC	3	Andere Vergleichstherapie oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	3

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
	Bei Suchen nach Studien für einen indirekten Vergleich gilt die gleiche Vergleichstherapie		Bei Suchen nach Studien für einen indirekten Vergleich gelten die gleichen Ausschlussgründe	
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) • Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Beispiel anhand des SF-36 oder EQ-5D • Unerwünschte Ereignisse	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien (Beobachtungsstudien, nicht-interventionelle Studien, einarmige Studien, nicht-vergleichende Studien)	5
Studiendauer	≥48 Wochen	6	<48 Wochen[a]	6
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	• Review-Artikel • Case Reports • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) • Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind • Jeglicher Publikationstyp, in dem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	7

[a] Bei der Selektion von Studien für einen indirekten Vergleich werden Studien, die nicht mindestens einen vergleichbaren Auswertungszeitpunkt (zu dem in den Studien zum zbAM berichteten Auswertungszeitpunkt) berichten, ausgeschlossen.

3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, CONSORT=Consolidated Standards Of Reporting Trials, EFV=Efavirenz, EQ-5D=EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, INI=Integrase-Inhibitor, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen, TAF=Tenofoviralafenamid, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Tabelle 4-9: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei **antiretroviral vorbehandelten erwachsenen** Patienten

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Population	Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion, deren HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen dürfen	1	• Patienten mit anderen Infektionen • Gesunde Personen • Kinder und Jugendliche • Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene	1
Intervention	Einmal täglich 150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC und 10 mg TAF	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
	Bei Suchen nach Studien für einen indirekten Vergleich: Brückenkomparator (wird dabei als Intervention gewertet), der dem Komparator aus den Studien zum zbAM entspricht		Bei Suchen nach Studien für einen indirekten Vergleich: • Anderer Brückenkomparator als in den für einen indirekten Vergleich geeigneten Studien zum zbAM • Nicht zugelassene oder abweichende Dosierungen von den beim Komparator in den für einen indirekten Vergleich geeigneten Studien zum zbAM verwendeten Dosierungen	
Vergleichstherapie	Individuelle antiretrovirale Therapie	3	Andere Vergleichstherapie oder von der jeweilig zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	3
	Bei Suchen nach Studien für einen indirekten Vergleich gilt die gleiche Vergleichstherapie		Bei Suchen nach Studien mit dem zbAM für einen indirekten Vergleich gelten die gleichen Ausschlussgründe	
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) • Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Beispiel anhand des SF-36 oder EQ-5D • Unerwünschte Ereignisse	4	Keiner der in genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien (Beobachtungsstudien, nicht-interventionelle Studien, einarmige Studien, nicht-vergleichende Studien)	5
Studiendauer	≥48 Wochen	6	<48 Wochen[a]	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	• Review-Artikel • Case Reports • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) • Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind • Jeglicher Publikationstyp, in dem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	7

[a] Bei der Selektion von Studien für einen indirekten Vergleich werden Studien, die nicht mindestens einen vergleichbaren Auswertungszeitpunkt (zu dem in den Studien zum zbAM berichteten Auswertungszeitpunkt) berichten, ausgeschlossen.

CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, CONSORT=Consolidated Standards Of Reporting Trials, EVG=Elvitegravir, EQ-5D=EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, INI=Integrase-Inhibitor, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen, TAF=Tenofoviralafenamid, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Tabelle 4-10: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei **antiretroviral vorbehandelten jugendlichen** Patienten ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Population	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion, deren HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen dürfen	1	• Patienten mit anderen Infektionen • Gesunde Personen • Erwachsene Patienten • Kinder unter 12 Jahre oder mit weniger als einem Körpergewicht von mindestens 35 kg • Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche	1
Intervention	Einmal täglich 150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC und 10 mg TAF	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
	Bei Suchen nach Studien für einen indirekten Vergleich: Brückenkomparator (wird dabei als Intervention gewertet), der dem Komparator aus den Studien zum zbAM entspricht		Bei Suchen nach Studien für einen indirekten Vergleich: • Anderer Brückenkomparator als in den für einen indirekten Vergleich geeigneten Studien zum zbAM • Nicht zugelassene oder abweichende Dosierungen von den beim Komparator in den für einen indirekten Vergleich geeigneten Studien zum zbAM verwendeten Dosierungen	

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Vergleichstherapie	Individuelle antiretrovirale Therapie	3	Andere Vergleichstherapie oder von der jeweilig zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	3
	Bei Suchen nach Studien für einen indirekten Vergleich gilt die gleiche Vergleichstherapie		Bei Suchen nach Studien für einen indirekten Vergleich gelten die gleichen Ausschussgründe	
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) • Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Beispiel anhand des SF-36 oder EQ-5D • Unerwünschte Ereignisse	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien (Beobachtungsstudien, nicht-interventionelle Studien, einarmige Studien, nicht-vergleichende Studien)	5
Studiendauer	≥48 Wochen	6	<48 Wochen[a]	6
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	• Review-Artikel • Case Reports • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) • Studienregistereintrag, in dem keine Ergebnisse verfügbar sind • Jeglicher Publikationstyp, in dem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	7

[a] Bei der Selektion von Studien für einen indirekten Vergleich werden Studien, die nicht mindestens einen vergleichbaren Auswertungszeitpunkt (zu dem in den Studien zum zbAM berichteten Auswertungszeitpunkt) berichten, ausgeschlossen.

CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, CONSORT=Consolidated Standards Of Reporting Trials, EVG=Elvitegravir, EQ-5D=EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, INI=Integrase-Inhibitor, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen, TAF=Tenofoviralafenamid, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Begründung der Wahl der Einschlusskriterien für Studien für den direkten Vergleich

Population

Die Patientenpopulation ergibt sich aus dem Wortlaut der Zulassung für EVG/COBI/FTC/TAF:

„Genvoya® wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen“ [1].

Entsprechend der Zulassung werden die vier Teilpopulationen der antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg separat betrachtet.

Intervention

Das Kriterium der Intervention ergibt sich aus dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF, das laut Fachinformation einmal täglich oral eingenommen wird und die folgenden Substanzen enthält: 150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC und 10 mg TAF. Die Einnahme sollte zu einer Mahlzeit erfolgen.

Falls sich nicht alle in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellungen durch direkte Vergleiche beantworten lassen, wird für die noch zu beantwortenden Fragestellungen, für die geeignete Studien mit dem zbAM vorliegen, nach Studien für einen indirekten Vergleich gesucht. Bei Suchen nach Studien für einen indirekten Vergleich wird der Behandlungsarm, der entsprechend der Studien des pharmazeutischen Unternehmers für einen indirekten Vergleich als Brückenkomparator in Frage kommt, als Intervention gewertet und es finden die für diese Situation formulierten Ein- bzw. Ausschlusskriterien unter „Intervention“ Anwendung (Tabelle 4-7, Tabelle 4-8, Tabelle 4-9 und Tabelle 4-10).

Vergleichstherapie

Das Kriterium der Vergleichstherapie ergibt sich gemäß Festlegung des G-BA vom 16. März 2015.

Als zVT für antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten legte der G-BA EFV in Kombination mit FTC/TDF oder ABC/3TC fest; für antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren wurde als zVT die Kombination aus EFV und ABC/3TC festgelegt.

Für antiretroviral vorbehandelte Patienten wurde unabhängig vom Alter als zVT eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen festgelegt [2]. Die Umsetzung und Operationalisierung der individuellen antiretroviralen Therapie richtet sich nach dem Vorliegen einer Umstellungsindikation: Liegt eine Umstellungsindikation vor, wird die individuelle antiretrovirale Therapie operationalisiert als Wechsel auf, respektive das Angebot des Wechsels auf eine individuelle antiretrovirale Therapie; liegt keine Umstellungsindikation vor, ist die individuelle antiretrovirale Therapie operationalisiert als unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie.

Endpunkte

Das Kriterium der Endpunkte ergibt sich aus den in der Indikation der HIV-1-Infektion etablierten und validierten patientenrelevanten Endpunkten wie in Abschnitt 4.2.1 definiert.

Studientyp

RCT sind, sofern der jeweiligen Fragestellung entsprechend und methodisch adäquat durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Es wird somit ausschließlich nach RCT gesucht.

Studiendauer

Das Kriterium der Mindeststudiendauer ergibt sich aus der Leitlinie der EMA [3], die eine Bewertung des primären Endpunkts (Abfall der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL) nach 48 Wochen als adäquat einstuft; dieser ist in der in Aktualisierung befindlichen Leitlinie der EMA unverändert [4].

Dabei ist zu berücksichtigen, dass nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten, die mit einem Virus infiziert sind, das keine Resistenz-assoziierten Mutationen aufweist, nach der neuen Leitlinie gleichzusetzen sind:

> "In this guidance document, the term treatment naïve refers to patients who have not previously received antiretroviral therapy, and who are infected with HIV without mutations conferring drug resistance in their major viral populations, as determined by standard genotypic assays (i.e. virus that is predicted to be fully susceptible)" [4].

Insofern gilt auch das Kriterium der Mindeststudiendauer von 48 Wochen gleichermaßen für nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten, die mit einem Virus infiziert sind, das keine Resistenz-assoziierten Mutationen aufweist.

Bei der Selektion von Studien für einen indirekten Vergleich werden Studien, die nicht mindestens einen vergleichbaren Auswertungszeitpunkt (zu dem in den Studien zum zbAM berichteten Auswertungszeitpunkt) berichten, ausgeschlossen.

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 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 eine Einschränkung auf RCT vorgenommen. Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF, die einen direkten Vergleich mit der jeweiligen zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT, die einen indirekten Vergleich mit der zVT erlauben, werden im Abschnitt 4.3.2.1.1.2 dargestellt.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 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 clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll

abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation [WHO]: apps.who.int/trialsearch) durchgeführt. Es wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich mit der jeweiligen zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen indirekten Vergleich mit der jeweiligen zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.3 beschrieben.

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende

endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die für die Fragestellung relevanten Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt entsprechend der Vorgaben der Dossiervorlage. Basis der Bewertung sind Informationen aus CSR (falls vorhanden), Registereinträgen oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen klinischen Studien.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V vom 16. April 2015 werden dabei folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (zum Beispiel intransparenter Patientenfluss)

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (z. B. Behandlung fehlender Werte und Drop-outs)

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. 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.

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen

bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (bzw. jede Operationalisierung) richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials gemäß Anhang 4-F wird nur für vergleichende Studien vorgenommen. Bei nicht-vergleichenden Studien ist aufgrund der fehlenden Referenzbehandlung grundsätzlich von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auszugehen.

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)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] 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.
[3] 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.

Patientenfluss in den Einzelstudien mithilfe der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

Studien, die keine RCT sind, werden anhand des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements beschrieben.

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.

Für jede der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wird die jeweils untersuchte Studienpopulation genau charakterisiert. Hierfür werden neben demografischen Charakteristika auch die den Krankheitsstatus beschreibenden Charakteristika der Studienpopulationen betrachtet.

Die demografischen Charakteristika umfassen

- Alter,
- Geschlecht,
- Baseline Body Mass Index (BMI),
- Rasse und
- Ethnische Abstammung.

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden, sofern verfügbar,

- Ausgangsviruslast (HIV-1-Ribonukleinsäure [RNA]-Kopien) zu Baseline (stetig und kategorial),
- CD4-Zellzahl zu Baseline (stetig und kategorial) und
- HIV-Krankheitsstatus

beschrieben. Darüber hinaus werden die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), respektive die eGFR nach Cockcroft-Gault ($eGFR_{CG}$; Kreatinin-Clearance), die Adhärenz und die Disposition der Patienten mit Angabe der Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Studie oder der Behandlung beschrieben. Der Patientenfluss der Studien wird in einem Flow-Chart dargestellt.

Die Ergebnisse der Einzelstudien werden mittels patientenrelevanter Endpunkte dargestellt und gegenübergestellt. Die folgenden Endpunkte werden als patientenrelevant betrachtet und entsprechend in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Wirksamkeit:
  - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
  - SF-36
  - EQ-5D
- Unerwünschte Ereignisse:
  - Mortalität
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
  - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
  - Hospitalisierungen, ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems bzw. ungeplante Besuche beim Spezialisten anhand des Health Utilization Assessments
  - Unerwünschte Ereignisse von Interesse:
    - Erkrankungen des Nervensystems
    - Psychiatrische Erkrankungen
    - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
    - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Augenerkrankungen
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (insbesondere Nierenversagen und -funktionsstörung)
- Knochenfrakturen
- Osteopenie
- Osteoporose
- Gegebenenfalls weitere in Zusammenhang mit der zVT, einer individuellen antiretroviralen Therapie, relevante unerwünschte Ereignisse (abhängig von der tatsächlichen Kontrollbehandlung in der Studie)

o Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

Als Effektschätzer für die Einzelstudien werden für binäre Variablen das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) sowie die Risikodifferenz (RD) berechnet. Zur Interpretation der Ergebnisse wird primär das OR herangezogen. Inkonsistenzen zwischen den Effektschätzern (OR und RR) werden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse diskutiert.

Für den Fall, dass bei binären Variablen in mindestens einem Behandlungsarm bei ≤1% der Patienten Ereignisse aufgetreten sind, wird das Peto Odds Ratio (POR) berechnet und primär für die Zusatznutzenableitung herangezogen. Entsprechend werden Subgruppenanalysen in diesen Fällen ebenfalls basierend auf dem POR berechnet. Zwar kann die Berechnung des POR im Falle von unausgeglichenen Gruppengrößen in der Studienpopulation (z. B. 2:1 Randomisierung) zu einer verzerrten Schätzung führen [5], dennochwird auch in diesen Fällen das POR berechnet und primär zur Zusatznutzenableitung herangezogen, sofern sich die Robustheit des Ergebnisses über die Effektschätzer (POR, OR, RR) zeigt.

Für kontinuierliche Variablen wird die Mittelwertdifferenz (MD) berechnet. Bei einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen wird bei kontinuierlichen Variablen zusätzlich, zur Abschätzung der klinischen Relevanz des Unterschieds, die standardisierte MD (SMD) mittels Hedges‘ g berechnet [6]. Dazu wird die Lage des Konfidenzintervalls (KI) in Bezug auf eine Irrelevanzgrenze herangezogen. Dieses Verfahren ist äquivalent zum Testen verschobener Nullhypothesen, wenn man verlangt, dass das gesamte KI auf der richtigen Seite der Irrelevanzgrenze liegt [7]. Falls keine validierte Irrelevanzgrenze vorhanden ist, wird die SMD (Hedges‘ g) und die Lage des KI bezogen auf die Irrelevanzgrenze 0,2 betrachtet [6].

Effektschätzer, KI, p-Werte und Heterogenitätsmaße werden, wenn nicht gesondert gekennzeichnet, mittels der im Cochrane Handbook (www.handbook.cochrane.org) beschriebenen Methodik zusätzlich mit der Software R (Version 3.1.1) berechnet [8]. Dazu wird das Paket `meta` (Version 4.3-0) verwendet [9]. Im Falle von Nullzellen wird zu jeder Zelle 0,5 addiert. Der zugrundeliegende Programmcode ist in Modul 5 hinterlegt [10].

Analysen, die im Rahmen der Studie durchgeführt wurden, werden als solche gekennzeichnet. Eine zusätzliche Kennzeichnung von Analysen, die für die vorliegende Nutzenbewertung zusätzlich durchgeführt werden, erfolgt nicht.

Die Patientenrelevanz und Validität der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte wird im Folgenden begründet.

Grundsätzlich ist die Erhebung von klinischen Endpunkten zu Mortalität und Morbidität in klinischen Studien aufgrund der großen virologischen und immunologischen Therapieerfolge seit Einführung der hochwirksamen antiretroviralen Therapie zunehmend impraktikabel. Das Fortschreiten der Erkrankung wird durch die antiretrovirale Therapie so stark verlangsamt, dass eine unverhältnismäßig lange Beobachtungszeit in klinischen Studien nötig wäre, um klinische Endpunkte wie Morbidität und Mortalität adäquat zu erfassen. Die Ereignishäufigkeiten bei normaler Studiendauer von 48 und 96 Wochen sind nicht ausreichend. Klinische Endpunkt-Studien sind vor diesem Hintergrund kaum mehr möglich: Zum einen ist es ethisch nicht vertretbar, einen Patienten bis zu einem klinischen Ereignis auf einem Regime zu belassen, wenn dies gegebenenfalls durch eine Therapieumstellung verhindert werden könnte, zum anderen stellen sowohl die erforderliche Studiendauer als auch die notwendige Patientenzahl praktische Hindernisse dar. Die klare Korrelation zwischen den Surrogatparametern CD4-Zellzahl und Viruslast und den entsprechenden Morbiditäts- und Mortalitäts-Endpunkten ist in klinischen Studien vielfach validiert worden [11, 12]. Entsprechend werden Zulassungsstudien im HIV-Bereich seit 1997 im Grunde ausnahmslos unter Verwendung der Surrogate durchgeführt.

Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

Wie auch bereits durch den G-BA und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) festgestellt, ist die Bedeutung der Viruslast als Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich unbestritten, und der primäre Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ wird in der Gesamtschau der nachfolgend aufgeführten Argumente als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/ Tod“ eingeschätzt [13]: Als Gründe für die Einschätzung des Endpunktes Viruslast als valides Surrogat stützt sich das IQWiG auf folgende Punkte:

- Arzneimittelstudien, die auf die Reduzierung der Viruslast ausgerichtet waren, führten im Behandlungsalltag zu einer dramatischen Verbesserung der Prognose für HIV-Patienten hinsichtlich Überleben und Ausbruch der Erkrankung.
- Das biologische Modell ist plausibel.
- Die Korrelation zwischen der individuellen Veränderung der Viruslast und dem Risiko für „AIDS-definierende Erkrankungen/ Tod“ ist sehr deutlich [11].

- Auch Daten auf Studienebene (Meta-Regressionen) widersprechen dieser Assoziation nicht, auch wenn eine klare Korrelation zwischen den Effekten auf das Surrogat und den Effekten auf den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/ Tod“ kaum gegeben ist. Bei diesen Studien wird der Zusammenhang wahrscheinlich durch den Einschluss vieler Nichtunterlegenheitsstudien (nahe am Nullpunkt) verwässert. Aus diesem Grund kann das Ausmaß des Zusatznutzens für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/ Tod“ auf Basis des Surrogats nicht quantifiziert werden.

Die zeitliche Dynamik des Viruslastabfalls hat dabei eine erhebliche Bedeutung: Leitlinien-gemäß sollte die Viruslast drei, bei hoher Ausgangsviruslast spätestens jedoch sechs Monate nach dem Beginn einer antiretroviralen Therapie unter der Nachweisgrenze sein, anderenfalls sollte eine Umstellung der Therapie in Betracht gezogen werden. Hintergrund dieser Empfehlung ist das bei viraler Replikation potentiell immer vorhandene Risiko einer Resistenzentwicklung: So lange das Virus repliziert und der Patient nicht virologisch supprimiert ist, können Resistenzen selektiert werden. Zudem zeigen Daten, dass die Dauerhaftigkeit einer Therapie mit der Dynamik des Viruslastabfalls korreliert: Je schneller und tiefer die Viruslast abfällt, desto dauerhaft wirksamer die Therapie [14-17]. Vor diesem Hintergrund hat das virologische Ansprechen zu Woche 48 im Grunde eine mindestens ebenso große Bedeutung wie das virologische Ansprechen zu Woche 96. Auch der von EMA und der Food and Drug Administration (FDA) empfohlene primäre Endpunkt bei klinischen Studien zu antiretroviralen Produkten ist der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze zu Woche 48.

Dieser Einschätzung wird hier gefolgt und dementsprechend stellt der Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ ein ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/ Tod“ dar.

Im vorliegenden Dossier wird das virologische Ansprechen mittels Snapshot-Algorithmus als relevant eingestuft. Dies begründet sich wie folgt:

- Der Snapshot-Algorithmus wird heutzutage im Grunde in allen HIV-Studien als bevorzugter primärer Analyse-Algorithmus verwendet.
- Die FDA empfiehlt mittlerweile die Verwendung des Snapshot-Algorithmus als primären Analyse-Algorithmus für alle aktuellen und zukünftigen Zulassungsverfahren. Begründet wird dies mit der deutlich geringeren Komplexität des Snapshot- im Vergleich zum TLOVR (Time to Loss of Virologic Response)-Algorithmus sowie mit der hohen Konkordanz und den nachgewiesenen minimalen klinisch signifikanten Unterschieden zwischen beiden Algorithmen [18].
- Entsprechend der FDA-Empfehlung wird der Snapshot-Algorithmus in den aktuellen HIV-Studien von Gilead regelhaft als primärer Analyse-Algorithmus eingesetzt.

Weitere Operationalisierungen des virologischen Ansprechens werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Die absolute CD4-Zellzahl ist das Surrogat für den immunologischen Status; die Veränderung der CD4-Zellzahl unter Therapie zeigt das immunologische Ansprechen unter einer antiretroviralen Therapie. Neben dem virologischen Ansprechen, erfasst durch die Viruslast, sollte auch immer die CD4-Zellzahl untersucht und bewertet werden. Dies wird auch vom G-BA so empfohlen [19]:

> „Der Einsatz von Surrogat-Parametern, die eine zeitnahe Bewertung des Krankheitsverlaufes ermöglichen, ist daher unumgänglich. Als Surrogatparameter zur Therapie HIV-Infizierter bewährt und etabliert sind die HI-Viruslast als Maß der Virusreplikation und die CD4-Zellzahl als Maß der („quantitativen") Funktion des Immunsystems […]."

Demnach werden HI-Viruslast („…als Maß der Virusreplikation…") und CD4-Zellzahl („…als Maß der [„quantitativen"] Funktion des Immunsystems…") vom G-BA als valide Surrogatparameter anerkannt.

Auch die EMA stuft den Endpunkt CD4-Zellzahl als valides Surrogat ein und empfiehlt die Erfassung von HI-Viruslast und CD4-Zellzahl [3]:

> „Since the introduction of Highly Active Anti-retroviral Therapy (HAART=ART in this document), viral load and CD4+ T-cell counts have been generally accepted as surrogate markers for efficacy in studies with anti-retroviral agents. […]"
>
> „Effects on the CD4+ T-cell count should always be documented. […]"

Marschner et al. untersuchten [20] den Zusammenhang zwischen HI-Viruslast bzw. CD4-Zellzahl und Krankheitsprogression. Dabei zeigte sich, dass ein Anstieg der CD4-Zellzahl vs. Baseline um 100 Zellen/µL bis Woche 24 mit einem 60% geringeren Risiko einer Krankheitsprogression verbunden ist (95%-KI: 51%-64%, p<0,001).

In einer Meta-Analyse von 15 Studien zeigen Hill et al. [21] einen signifikanten Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Veränderung von CD4-Zellzahl und patientenrelevanten Endpunkten „wie AIDS-definierende Ereignisse/ Tod".

Die resultierende Korrelation zwischen Behandlungseffekt auf CD4-Zellzahl und klinischem Nutzen zeigt Abbildung 1: Behandlungen, die einen größeren Anstieg der CD4-Zellzahl bedingen, zeigen eine höhere Reduktion der Rate an klinischer Progression. Mit zwei Ausnahmen zeigen alle Studien eine Assoziation zwischen dem Anstieg der CD4-Zellzahl und einem klinischen Vorteil; das Ausmaß des klinischen Vorteils korrelierte mit der Höhe des Anstiegs der CD4-Zellzahl.

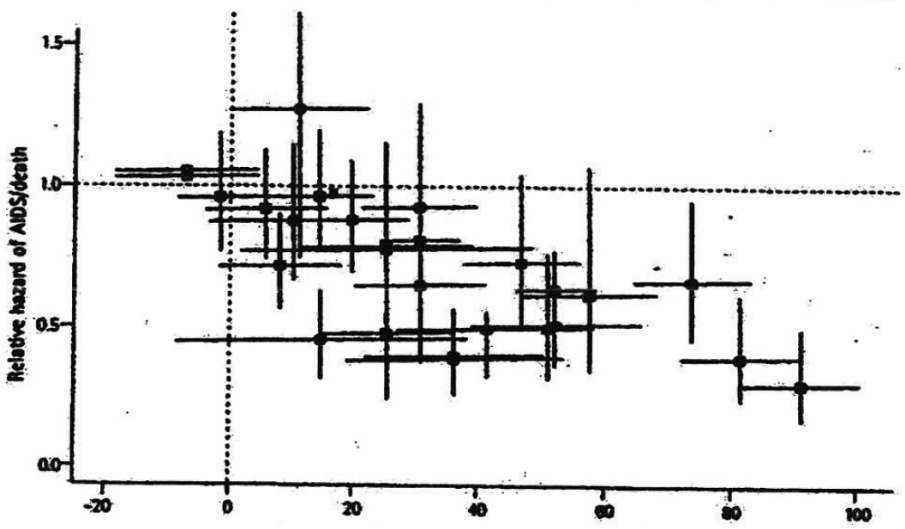


Abbildung 1: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod) [21]

Die CD4-Zellzahl ist ein Surrogat für den immunologischen Status, das zuverlässig die Abschätzung des individuellen Risikos, an AIDS zu erkranken, erlaubt: Generell muss ab einer CD4-Zellzahl von <200 CD4-Zellen/µL mit zunehmender Dauer der Immunsuppression vermehrt mit dem Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen gerechnet werden. Damit ist die Dynamik des CD4-Zellanstiegs gerade zu Beginn einer antiretroviralen Therapie klinisch hochrelevant, da die Patienten bei schnellerem Anstieg der CD4-Zellzahl auch rascher oberhalb des potentiellen Risiko-Bereichs für die Entwicklung AIDS-definierender Erkrankungen liegen. Als wichtigster Immunmarker stellte die CD4-Zellzahl über lange Zeit in allen Leitlinien den primären Empfehlungsmarker für den Beginn einer antiretroviralen Therapie dar: Gemäß der aktuellen Fassung der Deutsch-Österreichischen Leitlinien sollte diese nach wie vor spätestens bei einer CD4-Zellzahl von 350 CD4-Zellen/µL begonnen werden; die meisten anderen relevanten Leitlinien empfehlen aufgrund der klinischen Vorteile sowie vor dem Hintergrund des „Treatment as Prevention“-Ansatzes mittlerweile einen Therapiebeginn unabhängig von der CD4-Zellzahl. Auf Basis der Ergebnisse der aktuell veröffentlichten START-Studie ist mit weiteren Anpassungen der Leitlinien hinsichtlich der Empfehlungen zum Therapiebeginn zu rechnen [22]. Die START-Studie (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2) zeigt die klinischen Vorteile einer frühen antiretroviralen Therapie (Therapiebeginn bei >500 CD4-Zellen/µL im Vergleich zu einem Therapiebeginn bei 350 CD4-Zellen/µL) deutlich auf und bestätigt damit zudem einmal mehr die Validität der CD4-Zellzahl als Surrogat für das klinische Outcome. Die raschere Rekonstitution des Immunsystems ist somit unabhängig von der CD4-Zellzahl zu Baseline direkt patientenrelevant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein vom G-BA und IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [6, 23], der generell als einer der wichtigsten Endpunkte bei der Beurteilung und Bewertung eines Arzneimittels gilt. Dies in der antiretroviralen Therapie

umso mehr, da Lebensqualität beziehungsweise Nebenwirkungen die Adhärenz und damit die potentielle Resistenzentwicklung bei einem Patienten unter antiretroviraler Therapie direkt beeinflussen; daher können klinisch relevante Outcomes unmittelbar von der Lebensqualität abhängen. Zudem haben Patienten mit einer HIV-Infektion trotz eines stabilen virologischen und immunologischen Ansprechens eine gegenüber der Allgemeinbevölkerung reduzierte Lebensqualität [24]. Dabei werden sozioökonomische Faktoren (Ausbildung, Beschäftigungsverhältnis, Einkommen) sowie krankheits- und therapiebedingte Nebenwirkungen (beispielsweise Immunstatus, Symptome, Komorbiditäten und mentale Verfassung) bei HIV-Patienten mit der Lebensqualität in Verbindung gebracht [25]. Eine besondere Rolle können hier psychologische Faktoren spielen, da die Stigmatisierung eines HIV-infizierten Patienten auch weitere Erkrankungen, wie beispielsweise Depressionen, zur Folge haben kann [26]. Stigma und mögliche Diskriminierung in Bezug auf die HIV-Infektion können viele Aspekte des täglichen Lebens beeinflussen und zu einer sozialen Isolation führen, die sowohl beruflich als auch privat zum Tragen kommt [27-31].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann anhand verschiedener Fragebögen erfasst werden. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mit dem generischen Fragebogen EQ-5D-3L und dem SF-36 durchgeführt.

EQ-5D-3L

Der EQ-5D ist ein nicht-krankheitsspezifisches, standardisiertes Messinstrument zur Bestimmung des patientenberichteten Gesundheitsstatus. Dieses wurde von der internationalen EuroQoL Forschungsgruppe entwickelt, um ein einfaches, generisches Messinstrument der Gesundheit für klinische und wirtschaftliche Bewertungen zur Verfügung zu stellen [32]. Der EQ-5D soll zur Beschreibung und Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dienen und dabei andere Messinstrumente nicht ersetzen, sondern zusätzlich zu diesen genutzt werden [33].

Die EQ-5D-3 Level Version (EQ-5D-3L) wurde 1990 vorgestellt und setzt sich aus einem deskriptiven Teil (EQ-5D-3L Health Index-Score) und einer visuellen Analogskala (EQ VAS-Score) zusammen. Der deskriptive Abschnitt EQ-5D-3L umfasst die fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerzen/ Beschwerden und Angst/ Depressionen. Jede dieser Dimensionen hat drei Ausprägungen bzw. Schweregrade: keine Probleme, einige Probleme und extreme Probleme. Der Wertebereich des VAS-Score zur Bewertung des Gesundheitszustandes durch den Patienten reicht von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Ein höherer Wert entspricht somit jeweils einem besseren Gesundheitszustand [32]. Der generische EQ-5D Fragebogen ist ein allgemein anerkanntes, verlässliches und validiertes Messinstrument und zeigt gute Evidenz [34, 35]. Da die Befragten hier durch Ankreuzen ihren Gesundheitszustand selbst einschätzen und berichten, ist der EQ-5D unmittelbar patientenrelevant.

SF-36 Version 2 Fragebogen (SF-36v2)

Der SF-36 Fragebogen wurde entwickelt, um sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch in speziellen Populationen mit diversen chronischen Erkrankungen (auch HIV/AIDS) die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erfassen. Er ist eines der international gebräuchlichsten generischen Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und stellt mit seinen 36 Fragen ein multidimensionales Messinstrument für den selbst eingeschätzten allgemeinen Gesundheitszustand bzw. die gesundheitsbezogene Lebensqualität dar. Dieses etablierte Selbsterhebungsinstrument ist auch für die HIV-Infektion validiert [36]. Mit nachgewiesener Verlässlichkeit und Validität bewertet er acht Gesundheitsdimensionen: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeiner Gesundheitszustand, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion, Psychisches Wohlbefinden. Die acht Dimensionen wiederum können zu zwei Summenscores zusammengefasst werden: Körperlicher und Psychischer Summenscore [37]. Der Fragebogen gibt somit direkt das subjektive Befinden hinsichtlich des körperlichen und psychischen Wohlbefindens wieder und ist entsprechend als unmittelbar patientenrelevant zu erachten. Die Version 2 des SF-36 (SF-36v2) wurde 1996 eingeführt.

Unerwünschte Ereignisse

Neben Wirksamkeitsparametern und Endpunkten zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden auch unerwünschte Ereignisse als Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Relevante Ereignisse waren die Mortalität, die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, sowie unerwünschte Ereignisse, die in Zusammenhang mit Intervention oder zVT von besonderem Interesse sind; ergänzend werden AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) dargestellt.

Die unerwünschten Ereignisse, die in Zusammenhang mit EVG/COBI/FTC/TAF beziehungsweise der zVT bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (EFV in Kombination mit FTC/TDF oder ABC/3TC) von besonderem Interesse sind, werden im Folgenden diskutiert:

- Erkrankungen des Nervensystems

  Erkrankungen des Nervensystems (Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörung und Schwindel) werden in Zusammenhang mit einer Behandlung mit EFV häufig beobachtet und als übliche Nebenwirkung dieser Behandlung in der Fachinformation beschrieben [38-41]. Sie wurden deswegen in der vorliegenden Nutzenbewertung als relevant eingestuft.

- Psychiatrische Erkrankungen

  Psychiatrische Erkrankungen (Depression, Angst, abnorme Träume, Schlaflosigkeit) werden in Zusammenhang mit einer Behandlung mit EFV häufig beobachtet und als übliche Nebenwirkung dieser Behandlung in der Fachinformation beschrieben [38-

41]. Sie wurden deswegen in der vorliegenden Nutzenbewertung als relevant eingestuft.

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

  Hautausschläge werden häufig in Zusammenhang mit der Substanzklasse der NNRTI und darunter auch EFV (sehr häufig) beobachtet [38-41]. Folglich werden diese Ereignisse hier als relevant eingestuft.

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

  Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, wie zum Beispiel Übelkeit und Diarrhoe, treten generell häufig im Rahmen einer antiretroviralen Therapie auf und sind somit in der vorliegenden Nutzenbewertung relevant [41].

- Augenerkrankungen

  Augenerkrankungen werden auf Basis eines historischen, präklinischen Tierversuchs zu TAF aus formalen Gründen als unerwünschtes Ereignis von Interesse kategorisiert, obwohl die klinische Relevanz auch gemäß EMA als sehr gering einzuschätzen ist[4].

- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (insbesondere Nierenversagen und -funktionsstörung)

  Aufgrund des Zusammenhangs zwischen renalen Ereignissen und der Behandlung mit TDF (Bestandteil von EVG/COBI/FTC/TDF und EFV/FTC/TDF), werden renale Ereignisse in den EVG/COBI/FTC/TAF-Studien umfassend monitoriert und hier als relevant eingeschätzt.

- Knochenfrakturen, Osteopenie und Osteoporose

  Aufgrund des Zusammenhangs zwischen Knochenfrakturen, Osteopenie/ Osteoporose und einer antiretroviralen Behandlung im Allgemeinen und TDF (Bestandteil von EVG/COBI/FTC/TDF und EFV/FTC/TDF) im Besonderen wurden diese Ereignisse in den EVG/COBI/FTC/TAF-Studien umfassend monitoriert und hier als relevant eingeschätzt.

Die relevanten unerwünschten Ereignisse in Zusammenhang mit der nicht-substanzspezifischen zVT bei antiretroviral vorbehandelten Patienten („eine individuelle antiretrovirale Therapie […]“) werden vor folgendem Hintergrund erst nach der Ermittlung des Studienpools definiert: Da die verschiedenen antiretroviralen Substanzen mit unterschiedlichen unerwünschten Ereignissen assoziiert sind, kann bei einer individuellen

[4] Im Tierversuch mit hohen TAF-Dosierungen (18/12 mg/kg/Tag) zeigte sich bei einigen Hunden unter der höchsten untersuchten Dosierung eine minimale Infiltration von Histiozyten in die posteriore Uvea; die ophthalmologische Untersuchung war bei allen Hunden normal. Basierend auf den Gewebeuntersuchungen sowie Studien zu Toxizität und Toxikologie ist das Risiko einer posterioren Uveitis beim Menschen sehr gering; die klinischen Daten deuten ebenfalls nicht auf Bedenken hinsichtlich der okulären Sicherheit von TAF hin. Siehe hierzu auch Modul 3, Abschnitt 3.4: Risk-Management-Plan.

antiretroviralen Therapie als zVT keine Auswahl an relevanten unerwünschten Ereignissen im Vorhinein festgelegt werden. Eine Festlegung kann nur abhängig von der tatsächlich verwendeten antiretroviralen Vergleichssubstanz erfolgen, was wiederum von den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien abhängt. Sobald der Studienpool und somit die Vergleichssubstanzen bei dieser Patientenpopulation feststehen, werden die in Zusammenhang mit den entsprechenden Vergleichssubstanzen relevanten und noch nicht durch andere Sicherheitsendpunkte abgedeckten unerwünschten Ereignisse von Interesse festgelegt.

Die Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-basierte Erfassung der Ereignisse als SOC stellt ein objektives und standardisiertes Vorgehen zur Erhebung von Ereignissen einer bestimmten Gruppe dar und wird hier somit als primär relevant erachtet.

Generell kommt dem Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil bei einer lebenslang einzunehmenden Therapie eine besondere Bedeutung zu:

- Einer der Hauptgründe für eine Umstellung der antiretroviralen Therapie sind Nebenwirkungen [42-44].
- Nebenwirkungen können die Adhärenz negativ beeinflussen [45] und bereits kurze Unterbrechungen oder Therapiephasen mit suboptimaler Adhärenz können, vor allem bei Kombinationen mit fragilem Resistenzprofil, zu einem Anstieg der Viruslast mit nachfolgendem immunologischem Versagen [46-49], Resistenzen [50-52] und schließlich klinischer Progression zu AIDS oder Tod [53] führen.
- Bei der Verträglichkeit ist nicht nur der rein medizinische Aspekt von Bedeutung, sondern bei bestimmten Nebenwirkungen im gleichen Ausmaß auch der psychologische, da äußerlich sicht- oder wahrnehmbare Nebenwirkungen wie beispielsweise Hautausschläge zur unbeabsichtigten Bekanntgabe einer HIV-Infektion führen und somit direkt stigmatisierend wirken können.
- Es gibt eine ausgeprägte Assoziation zwischen Nebenwirkungen und selbstberichteter Gesundheit, Produktivität am Arbeitsplatz und die Nutzung von Ressourcen im Gesundheitsbereich [54].
- HIV-Infizierte weisen im Vergleich zur nicht-HIV-infizierten Gesamtpopulation ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten auf: Einen wesentlichen Einfluss hat dabei die durch HIV verursachte chronische Inflammation, die eine bedeutende Rolle in der Entstehung und Progression nicht-AIDS-assoziierter Erkrankungen spielt [55]. Hinzu kommen neben anderen (kumulative) Effekte aus Alter und jahrelanger antiretroviraler Substanzexposition. Entsprechend relevant ist das Verträglichkeitsprofil der eingesetzten antiretroviralen Substanzen

Vor diesem Hintergrund reflektieren die Verträglichkeitsendpunkte die therapieassoziierte und krankheitsbedingte Morbidität der Patienten und sind somit unmittelbar patientenrelevant. Zudem können sie mit der Notwendigkeit einer Therapieumstellung auf ein möglicherweise

komplexeres, die Adhärenz negativ beeinflussendes Regime oder mit einem Therapieabbruch einhergehen. Beides kann zu einem erhöhten Risiko für ein virologisches Versagen führen [56, 57].

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte standardisiert und nach den Regeln der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Good Clinical Practice (GCP). Multiple Ereignisse pro Patient in den jeweiligen Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden nur einmal gezählt um Doppelungen zu vermeiden. Die unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Kodierung erfasst.

AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)

Entsprechend der vorliegenden Evidenz zur Validität der Surrogate empfehlen FDA und EMA die grundsätzliche Erhebung und Dokumentation von klinischen Outcomes wie AIDS-definierenden Ereignissen der CDC Klasse C in klinischen Studien:

> FDA (2002): "Analyses evaluating changes over time in CD4 cell counts should accompany the analyses of HIV-RNA. Clinical endpoint data (CDC class C events) should also be collected, analyzed, and submitted with the NDA. However, the frequency of such events is likely to be low particularly over a 24-week time period." […] „In virologic studies, the investigational drug should also show no deleterious effect on clinical progression (CDC-C AIDS-defining illnesses and death); however because the study is unlikely to have sufficient power to detect treatment differences in clinical events, statistically significant differences between treatment arms are not expected" [58].
>
> → An dieser Stelle ist hervorzuheben, dass AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) in der präliminären FDA-Leitlinie aus dem Jahr 2013 nicht mehr erwähnt werden; aus Sicht der Zulassungsbehörde scheinen diese also keine große Bedeutung mehr zu haben [18].
>
> EMA (2008): "Although the assessment of efficacy according to clinical events would be expected only in specific situations as mentioned above, the occurrence of HIV-related clinical events, including AIDS-defining conditions (ADCs), should always be detailed in clinical study reports. The CDC criteria of 1993, excluding CD4 T-cell count as a defining event, are still considered applicable" [3].
>
> → Dies ist unverändert in der präliminären EMA-Leitlinie aus dem Jahr 2013.

Den klar empfohlenen Wirksamkeitsendpunkt in Studien stellt jedoch die Viruslast dar:

> FDA (2002): "The proportion of patients with HIV RNA levels below the assay limit at 48 weeks (or longer) and time-to-loss-of-virologic-response will be considered primary endpoints for trials supporting traditional approval" [58].
>
> → Dies ist unverändert in der präliminären FDA-Leitlinie aus dem Jahr 2013.

EMA (2008): "The proportion of subjects that achieves and maintains undetectable plasma HIV-RNA (i.e. <50 copies/mL) is the preferred primary efficacy endpoint for studies in treatment naïve as well as treatment experienced populations" [3].

→ Dies ist unverändert in der präliminären EMA-Leitlinie aus dem Jahr 2013.

AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) umfassen eine heterogene Gruppe 26 verschiedener Diagnosen, die einzig dadurch gekennzeichnet sind, dass sie in Folge der erworbenen Immunschwäche (Acquired Immune Deficiency) gehäuft vorkommen; bestimmte Erkrankungen sind entsprechend auch nur bei chronischem Verlauf als AIDS-definierend anzusehen (Herpes- und Kryptosporidien-Infektionen). Die eigentliche Zielsetzung des Klassifizierungssystems des CDC ist dabei primär die strukturierte Dokumentation nach Stadien der HIV-Infektion, d. h. die epidemiologische Erfassung von AIDS-Erkrankungen. Grundsätzlich ist dabei zu unterscheiden zwischen AIDS-definierenden Ereignissen, die als Folge der Immunschwäche auftreten, und AIDS-definierenden Ereignissen, die innerhalb der ersten Monate nach Beginn einer wirksamen antiretroviralen Therapie vorkommen und einen Indikator für eine Erholung des Immunsystems und somit für erfolgreiche Therapie darstellen; letztere werden mit dem Begriff Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) beschrieben [59]. Im Rahmen der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) werden somit eine Vielzahl von Diagnosen mit unterschiedlichen Ursachen zusammengefasst, sodass Einzelfälle aus diesem überaus weiten Diagnosespektrum einer Bewertung nicht ungeprüft zugrunde gelegt werden können. Eine rein quantitative Betrachtung AIDS-definierender Ereignisse ist daher weder aus regulatorischer noch aus medizinischer Sicht sinnvoll und ausreichend. Die Grund-Fragestellung bei der Bewertung der AIDS-definierenden Ereignisse lautet – anders als bei Nebenwirkungen – nicht, ob diese Ereignisse durch eine spezielle Substanzkombination induziert werden, sondern ob die betreffenden Ereignisse mit einer antiretroviralen Therapie zu verhindern sind. Aufgrund der ausgeprägten Korrelation zwischen CD4-Zellzahl und klinischem Outcome ist bei der Bewertung von AIDS-definierenden Ereignissen vor allem auch der immunologische Status, das heißt die therapieinduzierte Veränderung der CD4-Zellzahl, zu berücksichtigen.

Besonders wesentlich bei der Beurteilung und Bewertung der AIDS-definierenden Ereignisse ist das oben beschriebene IRIS, das mit einer geschätzten Inzidenz von etwa 13% [60] und insbesondere, jedoch nicht nur bei Patienten mit schlechtem Immunstatus und hoher Ausgangsviruslast auftritt: IRIS ist definiert als eine Verschlechterung eines infektiösen oder inflammatorischen Geschehens, das in zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn einer antiretroviralen Therapie und der Erholung des Immunsystems steht. Kriterien für ein IRIS sind ein Abfall der Viruslast von mindestens einer Log-Stufe und die fehlende Erklärbarkeit der Symptomatik (erwarteter Verlauf einer bestehenden Infektion, Nebenwirkungen, Therapieversagen oder Nicht-Adhärenz). Zu unterscheiden sind dabei vorbestehende subklinische Infektionen (die unter antiretroviraler Therapie demaskiert werden) von bereits zu Beginn der Therapie klinisch evidenten Infektionen (die sich unter Therapie paradoxerweise verschlechtern). Das heißt, dass die Ursache von bestimmten AIDS-definierenden Erkrankungen auch ein IRIS und damit die an sich erwünschte gute immunologische Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie sein kann. Dies bestätigt auch der G-BA [61]:

> „Das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse innerhalb der ersten Monate nach Therapieeinleitung ist möglicherweise nicht als Folge einer nicht ausreichenden Wirksamkeit der Therapie zu werten, sondern kann auch auf dem bei einzelnen Patienten weit fortgeschrittenen Immundefekt zum Zeitpunkt des Therapiebeginns beruhen. Diese AIDS-definierenden Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sog. Immunrekonstitutionssyndrom „IRIS“) und können somit Ausdruck des Therapieerfolges sein.“

Erschwerend kommt hinzu, dass es keine einheitliche Definition im Sinne eines „Cut-Offs“ bezüglich des Zeitraums gibt, innerhalb dessen ein Ereignis als Folge eines IRIS zu interpretieren ist. Erschwert wird die Interpretation zudem durch die Tatsache, dass der zeitliche Zusammenhang zwischen Therapiebeginn und IRIS symptomspezifisch unterschiedlich ist. In der Literatur finden sich hinsichtlich des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Therapiebeginn und IRIS zumeist Angaben zwischen drei und sechs Monaten [62-65].

Vor diesem Hintergrund gehören zu einer validen Bewertung AIDS-definierender Ereignisse (CDC Klasse C) somit immer eine differenzierte Beurteilung und Bewertung von Einzeldiagnosen und individueller Patientenanamnese.

Im Rahmen der Studien zu EVG/COBI/FTC/TAF wurden, wie bisher von FDA und EMA gefordert, AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) erhoben und im klinischen Studienbericht dokumentiert; entsprechend werden diese auch in der Nutzenbewertung zu EVG/COBI/FTC/TAF differenziert dargestellt. Hierzu werden die jeweiligen Ereignisse im Einzelnen betrachtet und bewertet; eine rein quantitative Bewertung ist vor dem Hintergrund der im vorherigen Absatz aufgeführten Gründe hier nicht aussagekräftig. Die Darstellung im Dossier erfolgt entsprechend auch nur ergänzend, da das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse (CDC Klasse C) auch nach Auffassung der Zulassungsbehörden nicht als primärer und relevanter Wirksamkeitsparameter in klinischen Studien gewertet werden kann; hierfür stellt die Viruslast den relevanten Wirksamkeitsendpunkt dar. Die Draft-Version der Leitlinie der FDA enthält sogar überhaupt keinen Hinweis mehr hinsichtlich der Erhebung der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) und zeigt somit, dass die Bedeutung der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) auch von den Behörden als deutlich nachrangig gesehen wird und deren Erhebung in klinischen Studien somit heutzutage nicht mehr relevant ist [18]. AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) werden daher zwar ergänzend dargestellt, in der Zusatznutzenableitung jedoch nicht berücksichtigt.

Health Utilization Assessment

Diese Untersuchung erhebt drei Parameter: (1) Wie viele Patienten wurden hospitalisiert?, (2) Wie viele Patienten hatten aufgrund eines gesundheitlichen Problems einen ungeplanten Arztbesuch? und (3) Wie viele Patienten suchten ungeplant einen Spezialisten auf? Es konnte gezeigt werden, dass diese administrativen Daten geeignet sind, den Gesundheitsstatus zu erheben [66]. Alle erfassten Parameter werden durch Nebenwirkungen und/ oder wie auch

immer geartete Beschwerden verursacht, haben damit einen beeinträchtigenden Einfluss auf den Patienten und sind somit direkt 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[5] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt 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 verwendet[6] 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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[7] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, 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).

[5] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[6] *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.*
[7] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, um die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.

Sind die in die Nutzenbewertung einzuschließenden Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Design-Charakteristika und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen (Bewertung der Heterogenität auf Basis des Heterogenitätstests bzw. I^2-Maß), erfolgt die quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse.

Sofern berichtet, werden primär die Resultate aus ITT-Analysen kombiniert. Alle Meta-Analysen basieren auf einem Modell mit zufälligen Effekten (REM). Für binäre Variablen wird die Mantel-Haenszel-Methodik und für kontinuierliche Variablen die Inverse-Varianz-Methode verwendet. Die Meta-Analysen werden mit der Software R (Version 3.1.1) [8] unter Verwendung des Pakets `meta` (Version 4.3-0) berechnet [9]. Der zugrundeliegende Programmcode ist in Modul 5 hinterlegt [10].

Zur Interpretation der Resultate werden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität (siehe unten) herangezogen. Falls Effekt- oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar sind, können diese, wenn möglich, durch Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert werden.

Für dichotome Endpunkte wird der Therapieeffekt in der Meta-Analyse anhand des OR und des RR zusammengefasst. Wenn Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen werden, in welchen in mindestens einem Behandlungsarm ≤1% Ereignisse auftraten, wird – sofern sinnvoll – zusätzlich das POR berechnet und als primär relevant betrachtet. In diesen Fällen basiert die Meta-Analyse auf einem Modell mit festen Effekten (FEM).

Für kontinuierliche Variablen werden MD berechnet. Bei einem signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen, wird in diesen Fällen der Unterschied anhand der SMD auf klinische Relevanz geprüft (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgt mit Hilfe eines Forest-Plots, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien (sowie – im Fall hinreichender Homogenität – ein zusammenfassender Effektschätzer) mit dem entsprechenden KI abgetragen werden. Falls sich in der Meta-Analyse signifikante Heterogenität zwischen den Einzelstudien zeigt, die nicht erklärt werden kann, wird zwar ein Gesamtschätzer unter Einschluss aller Studien berechnet, dieser wird jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Falls nur eine Einzelstudie vorhanden ist oder die Einzelstudien klinische Heterogenität aufweisen, werden deren Ergebnisse nur tabellarisch dargestellt.

Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgt mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I^2-Statistik, wobei zur Feststellung von statisisch signifikanter Heterogenität primär der p-Wert des Heterogeniätstest herangezogen wird [67]. Zur Feststellung statistischer Heterogenität wird ein Signifikanzlevel von 0,2 verwendet. Für die I^2-Statistik gelten die im Cochrane-Handbuch beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (>50% indiziert erhebliche Heterogenität) (www.handbook.cochrane.org). Ist die statistische Heterogenität nicht bedeutsam, d. h. p>0,2 (Heterogenitätstest), so wird ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Im Fall erheblicher Heterogenität werden mögliche Ursachen der Heterogenität diskutiert und mittels Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen untersucht.

In folgenden Fällen werden keine Meta-Analysen durchgeführt bzw. die Ergebnisse werden nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen:

- Falls nur eine für die Fragestellung relevante RCT zur Verfügung steht.
- Falls die Studien aufgrund klinischer Heterogenität einen zusammenfassenden Schätzer nicht sinnvoll und nicht interpretierbar erscheinen lassen. Klinische Heterogenität versteht sich dabei als die Variabilität zwischen bzw. die Vielfältigkeit (diversity) bezüglich Studiencharakteristika, Populationscharakteristika, Begleiterkrankungen, Begleitbehandlungen, Endpunktoperationalisierungen, Beobachtungsdauer, etc.

In diesen Fällen werden die Resultate zu patientenrelevanten Endpunkten, wie in der/den Einzelstudie(n) analysiert, dargestellt. Im Falle gleichgerichteter Effekte und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien wird der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer hatten.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Auf Studienebene dienen Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit gegenüber methodischer Variation. Dabei können z. B. die Wahl der Auswertungspopulation (ITT-Population vs. alternative Population), der Imputationsalgorithmus (Observed-Auswertung vs. Last Observation Carried Forward [LOCF]-Imputation) oder der Einschluss von Patienten, die aus besonderen Gründen nicht in der primären Analyse berücksichtigt wurden, variiert werden. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus den Einzelstudien angewiesen. Des Weiteren können Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse im Rahmen von Meta-Analysen für unter anderem folgende Faktoren durchgeführt werden:

- Qualität/Verzerrungspotenzial der Einzelstudien (Welchen Effekt hatte der Ausschluss von Studien deren Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wird bzw. die aus bestimmten Gründen abweichende Ergebnisse erwarten lassen?)
- Wahl des Effektmaßes (RR statt OR)

Die Resultate der Sensitivitätsanalysen werden immer dann präsentiert, wenn sie von denen der Hauptanalyse abweichen (z. B. signifikant vs. nicht signifikant) oder wenn sie Erklärungen im Falle von Heterogenität liefern können.

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.

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 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.

Es werden Subgruppenanalysen durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise für eine Effektmodifikation gibt. Datenquellen für Subgruppenresultate sind Subgruppenanalysen aus Studienberichten sowie post-hoc Analysen. Folgende Subgruppen werden getrennt betrachtet:

- Alter,
- Geschlecht,
- Rasse – Ethnie wurde nicht berücksichtigt (siehe Abschnitte 4.3.1.3.2 und 4.3.2.1.3.2) und
- Art der antiretroviralen Vorbehandlung (nicht relevant für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten),

sowie als Maß der Krankheitsschwere (nicht relevant für antiretroviral vorbehandelte, virologisch supprimierte Patienten[8]):

- Ausgangsviruslast und
- CD4-Zellzahl zu Baseline.

Zusätzlich werden, sofern sinnvoll, Subgruppenanalysen, stratifiziert nach

- Ländern bzw. Zentren

durchgeführt. Die Sinnhaftigkeit hängt dabei von den in den jeweiligen Studien eingeschlossenen Ländern und Zentren ab. Sollte eine Studie nur in einem Land durchgeführt worden sein, sind Subgruppenanalysen nach Ländern nicht durchführbar und entsprechend nicht sinnvoll. Nach Zentren stratifizierte Subgruppenanalysen sind bei Einschluss einer sehr großen Anzahl von Zentren in die Studie ebenfalls nicht sinnvoll, da mit einer sehr geringen

[8] In Studien mit virologisch supprimierten Patienten werden naturgemäß ausschließlich Patienten unter einer erfolgreichen antiretroviralen Therapie eingeschlossen. Entsprechend liegt die Viruslast bei Studienbeginn bei allen Patienten unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL; die durchschnittliche CD4-Zellzahl liegt in der Regel im Normbereich. Da die Patienten in diesen Studien alle erfolgreich behandelt und damit virologisch und immunologisch gleichermaßen „gesund“ waren, kann eine sinnvolle Einteilung nach Krankheitsschwere in Studien mit virologisch supprimierten Patienten nicht vorgenommen und entsprechend können Subgruppen zur Krankheitsschwere nicht dargestellt werden.

Anzahl von Patienten pro Zentrum zu rechnen ist und die Analyse somit nicht aussagekräftig ist.

In den betreffenden Abschnitten zu Subgruppenanalysen werden die Cut-offs und die Relevanz der Subgruppenanalysen begründet.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Zur Ableitung von Hinweisen oder Belegen auf Effektmodifikation wird ein auf dem Q-Test basierender p-Wert herangezogen. Bedeutsame Heterogenität zwischen den Subgruppen wird ab einem p-Wert von <0,20 angenommen. Dabei besteht bei einem p-Wert von ≥0,05 und <0,20 ein Hinweis auf Effektmodifikation und ab p<0,05 wird ein Beleg auf Effektmodifikation abgeleitet. Bei einem signifikanten Gesamtschätzer und einem statistisch signifikanten Effekt in einer Subgruppe und einem nicht signifikanten Effekt in der anderen Subgruppe führt ein Hinweis auf Effektmodifikation zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit der Nutzenaussage für die Subgruppe mit dem nicht signifikanten Effekt.

Die Berechnung erfolgt mit der Software R (Version 3.1.1) [8] unter Verwendung des Pakets `meta` (Version 4.3-0) [9]. Der zugrundeliegende Programmcode ist in Modul 5 hinterlegt [10].

Eine detaillierte tabellarische Darstellung von Subgruppenresultaten erfolgt nur für Subgruppenanalysen, die einen statistisch signifikanten Interaktionstest (p<0,20) aufweisen. Alle weiteren Subgruppenanalysen werden lediglich anhand ihres p-Wertes aus dem Interaktionstest dargestellt.

Im Falle signifikanter Interaktionen (Signifikanzniveau 0,20) werden Meta-Analysen getrennt für die entsprechenden Subgruppen durchgeführt. Falls kein Hinweis auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht, werden keine nach Subgruppen getrennten Meta-Analysen durchgeführt. Meta-Regressionen werden bei geringer Studienzahl (<5) nicht durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[9]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-

[9] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*

Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[10], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[11] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[12], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz 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 ist[13].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[14].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

[10] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[11] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[12] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[13] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[14] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms 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.*

Die methodische Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches von verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten bildet ein gemeinsamer Vergleichsarm, anhand dessen sich die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit beider Interventionen quantifizieren lassen.

Der einfache adjustierte indirekte Vergleich wird mittels eines frequentistischen Ansatzes durchgeführt. Er beruht auf einem einfachen Netzwerk und wird durchgeführt, wenn kein direkter Vergleich möglich ist.

Grundlage für diesen Vergleich sind folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Varianz:

$$\ln \theta_{AB} = \ln \theta_{AC} - \ln \theta_{BC} \quad (1)$$

$$\mathrm{Var}(\ln \theta_{AB}) = \mathrm{Var}(\ln \theta_{AC}) + \mathrm{Var}(\ln \theta_{BC}) \quad (2)$$

Das 95%-KI für $\ln \theta_{AB}$ berechnet sich als:

$$\ln \theta_{AB} \pm 1{,}96 * \sqrt{\mathrm{Var}(\ln \theta_{AB})} \quad (3)$$

Effektmaße, die als θ in den Formeln (1) bis (3) geeignet sind, sind das RR, das OR (bzw. POR), sowie das Hazard Ratio. Für stetige Variablen wird dieses Verfahren analog angewendet, mit der Ausnahme, dass die Effektmaße hier nicht logarithmiert werden.

Grundannahme für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien (methodische Faktoren, Effektmodifikatoren). Für den Fall, dass vor Durchführung des adjustierten indirekten Vergleiches eine Meta-Analyse durchgeführt werden muss, ist die Untersuchung der Heterogenität der eingeschlossenen Studien mittels statistischer Tests (Heterogenitätstest) sowie gebräuchlicher Heterogenitätsmaße vorgesehen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Des Weiteren werden die eingeschlossenen Studien hinsichtlich wichtiger Eigenschaften (Ein- und Ausschlusskriterien; Patientencharakteristika usw.) charakterisiert und auf das Vorliegen von wesentlichen Unterschieden untersucht, die die Ergebnisse des indirekten Vergleichs verzerren könnten.

Indirekte Vergleiche werden für die Gesamtpopulation und, sofern die Daten verfügbar sind, für Subgruppen durchgeführt. Dabei wird für die Berechnung des Interaktionstests die gleiche Methodik verwendet wie bei direkten Vergleichen.

Der adjustierte indirekte Vergleich wird über den Brückenkomparator EVG/COBI/FTC/TDF durchgeführt. Anhand der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers konnte nur EVG/COBI/FTC/TDF als möglicher Brückenkomparator identifiziert werden.

Eine Konsistenzprüfung der Ergebnisse aus direkten und indirekten Vergleichen kann nur durchgeführt werden, wenn sowohl direkte als auch indirekte Vergleiche zwischen dem zbAM und der zVT vorliegen. Liegen diese nicht vor, wird keine Konsistenzprüfung vorgenommen.

Zur Berechnung des adjustierten indirekten Vergleichs wird die Software R (Version 3.1.1) [8] unter Verwendung des Pakets `meta` (Version 4.3-0) verwendet [9]. Der entsprechende Programmcode ist in Modul 5 hinterlegt [10].

Sensitivitätsanalysen im Rahmen des indirekten Vergleichs umfassen für binäre Variablen vor allem die Berechnung von sowohl OR als auch RR. Außerdem werden für kontinuierliche Variablen – sofern verfügbar – verschiedene Imputationsalgorithmen verwendet.

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)

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

Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM

Studie	**Zulassungs studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
GS-US-292-0102 Phase-II	ja	ja	laufend	48 Wochen Offene Extensionsphase: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von EVG/COBI/FTC/TAF oder zum Stopp des Entwicklungs-programms	Randomisierte Phase: EVG/COBI/FTC/TAF STR (150/150/200/10 mg) + Placebo-to-match EVG/COBI/FTC/TDF STR EVG/COBI/FTC/TDF STR (150/150/200/245 mg) + Placebo-to-match EVG/COBI/FTC/TAF STR
GS-US-292-0104 Phase-III	ja	ja	laufend	96 Wochen Offene Extensionsphase: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von EVG/COBI/FTC/TAF oder zum Stopp des Entwicklungs-programms	Randomisierte Phase: EVG/COBI/FTC/TAF STR (150/150/200/10 mg) + Placebo-to-match EVG/COBI/FTC/TDF STR EVG/COBI/FTC/TDF STR (150/150/200/245 mg) + Placebo-to-match EVG/COBI/FTC/TAF STR
GS-US-292-0109 Phase-III	ja	ja	laufend	96 Wochen Offene Extensionsphase: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von EVG/COBI/FTC/TAF oder zum Stopp des Entwicklungs-programms	Randomisierte Phase: Wechsel zu EVG/COBI/FTC/TAF STR (150/150/200/10 mg) SBR (FTC/TDF + 3. Partner): • EVG/COBI/FTC/TDF STR (150/150/200/245 mg) • EFV/FTC/TDF STR (600/200/245 mg) • ATV 300 mg + COBI 150 mg + FTC/TDF (200/245 mg) • ATV 300 mg + RTV

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					100 mg + FTC/TDF (200/245 mg)
GS-US-292-0111 Phase-III	ja	ja	laufend	96 Wochen Offene Extensionsphase: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von EVG/COBI/FTC/TAF oder zum Stopp des Entwicklungs-programms	Randomisierte Phase: EVG/COBI/FTC/TAF STR (150/150/200/10 mg) + Placebo-to-match EVG/COBI/FTC/TDF STR EVG/COBI/FTC/TDF STR (150/150/200/245 mg) + Placebo-to-match EVG/COBI/FTC/TAF STR
GS-US-236-0128 Phase-IIIB	nein	ja	laufend	48 Wochen Offene Extensionsphase: 48 Wochen: Patienten aus dem EVG/COBI/FTC/TDF STR-Arm setzen ihre Therapie fort 2. Randomisierte Phase: Patienten aus dem ATV/r+FTC/TDF-Arm werden re-randomisiert (3:1) auf EVG/COBI/FTC/TAF STR oder ATV/r+FTC/TDF (offen)	Randomisierte Phase: EVG/COBI/FTC/TDF STR (150/150/200/245 mg) + Placebo-to-match ATV 300 mg + RTV 100 mg + FTC/TDF (200/245 mg) ATV 300 mg + RTV 100 mg + FTC/TDF (200/245 mg) + Placebo to match EVG/COBI/FTC/TDF STR (150/150/200/245 mg) 2. Randomisierte Phase EVG/COBI/FTC/TAF STR (150/150/200/10 mg) ATV 300 mg + RTV 100 mg + FTC/TDF (200/245 mg)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
GS-US-292-0119 Phase-III	nein	ja	laufend	48 Wochen	EVG/COBI/FTC/TAF STR (150/150/200/10 mg) + DRV (800 mg) SBR
GS-US-292-0117 Phase-III	nein	ja	laufend	10 Tage (Teil 1)	TAF (25 mg) zusätzlich zur bestehenden Therapie Placebo-to-match TAF zusätzlich zur bestehenden Therapie
				14 Tage Washout	
				48 Wochen (Teil 2) Patienten, die in Teil 1 TAF erhalten haben und eine Abnahme der HIV-1-RNA-Kopien um mehr als 0,5 $\log_{10}$ hatten und Patienten, die in Teil 1 Placebo erhalten haben, unabhängig von der Änderung der Viruslast	EVG/COBI/FTC/TAF STR (150/150/200/10 mg) + ATV (300 mg)

/r=Geboostert mit Ritonavir, ATV=Atazanavir, COBI=Cobicistat, DRV=Darunavir, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, RNA=Ribonukleinsäure, RTV=Ritonavir, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, STR=Single-Tablet Regimen, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthält RCT mit dem zbAM für die Teilpopulationen der antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten erwachsenen Patienten. Für die Teilpopulationen der antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg liegen keine für die Beantwortung der Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) geeigneten RCT des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zbAM vor. Es liegt jedoch eine einarmige Studie zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg vor. Diese wird in Abschnitt 4.3.2.3 deskriptiv dargestellt, jedoch nicht für eine Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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 4-11 haben den Stand vom 15. Oktober 2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
GS-US-292-0102	Die Vergleichstherapie in der Studie entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zVT und eignet sich somit nicht für einen direkten Vergleich.
GS-US-292-0104	Die Vergleichstherapie in der Studie entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zVT und eignet sich somit nicht für einen direkten Vergleich.
GS-US-292-0111	Die Vergleichstherapie in der Studie entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zVT und eignet sich somit nicht für einen direkten Vergleich.
GS-US-236-0128	Es handelt sich hier um eine laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse zu EVG/COBI/FTC/TAF verfügbar sind.
GS-US-292-0119	Die Intervention EVG/COBI/FTC/TAF wird nicht labelkonform eingesetzt: EVG/COBI/FTC/TAF ist nicht in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zugelassen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).
GS-US-292-0117	Die randomisierte Studiendauer beträgt lediglich 10 Tage und enthält nicht das zbAM.
COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, TAF=Tenofoviralafenamid, zbAM=zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Die Studien GS-US-292-0102, GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen werden hier ausgeschlossen, da sie keinen direkten Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF mit der zVT beinhalten. Sie werden in Abschnitt 4.3.2.1 für indirekte Vergleiche berücksichtigt.

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.

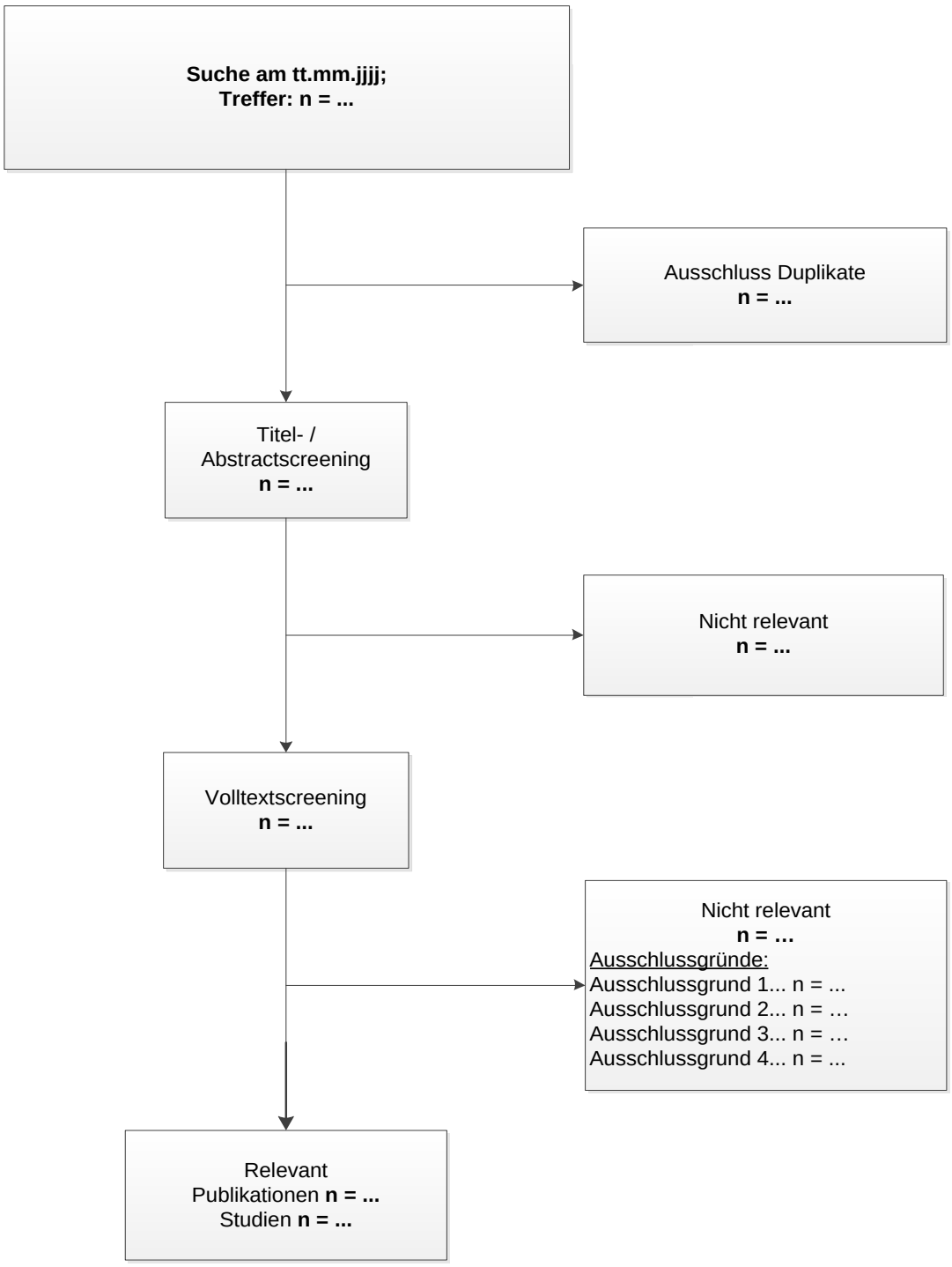


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF wurde am 19. Oktober 2015 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 28 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden. Die Selektion erfolgte entsprechend

der Teilpopulationen für Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) und für antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten getrennt.

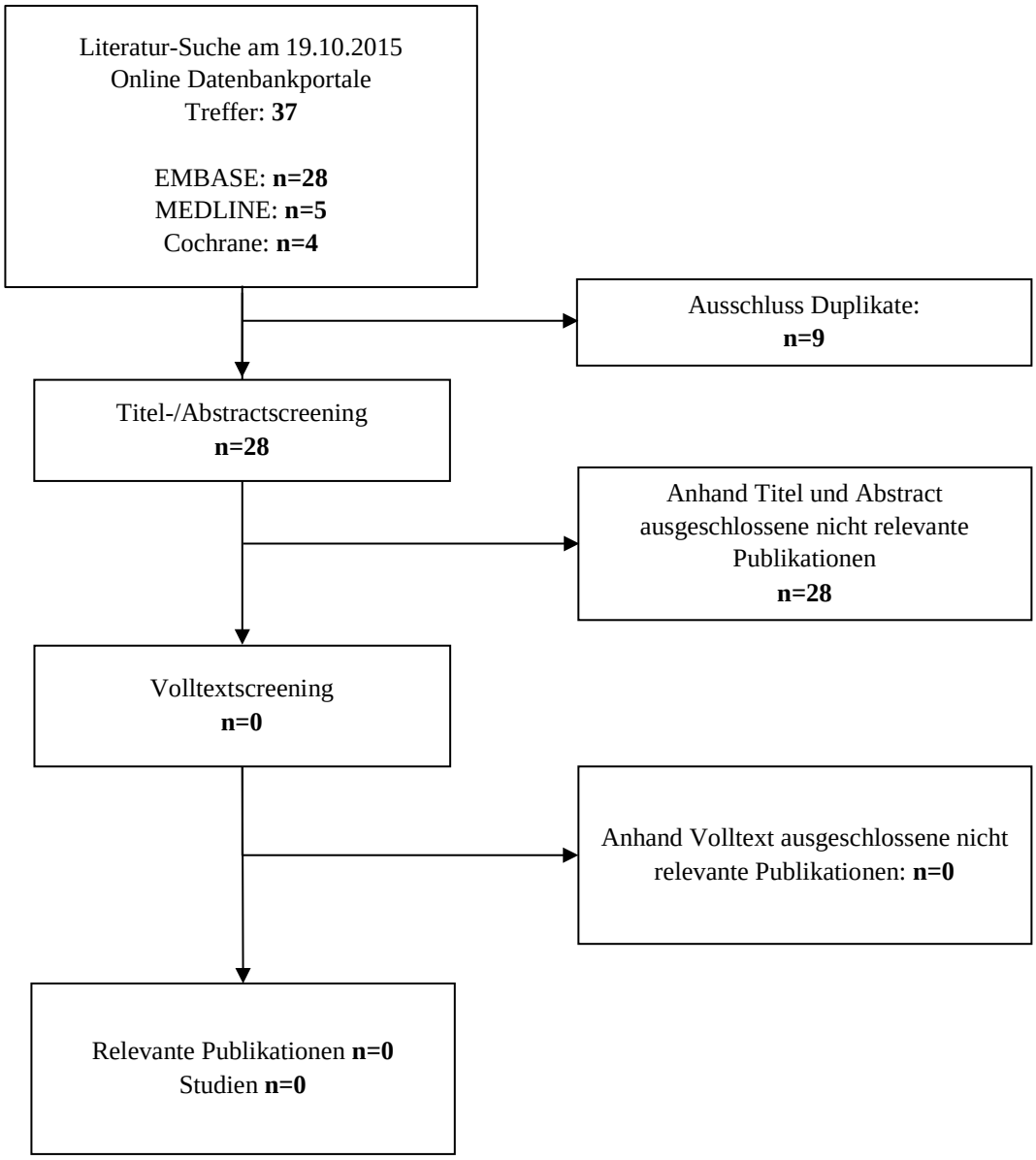


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten

Es konnte keine Publikation identifiziert werden, die für die Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten für einen direkten Vergleich mit der zVT relevant ist.

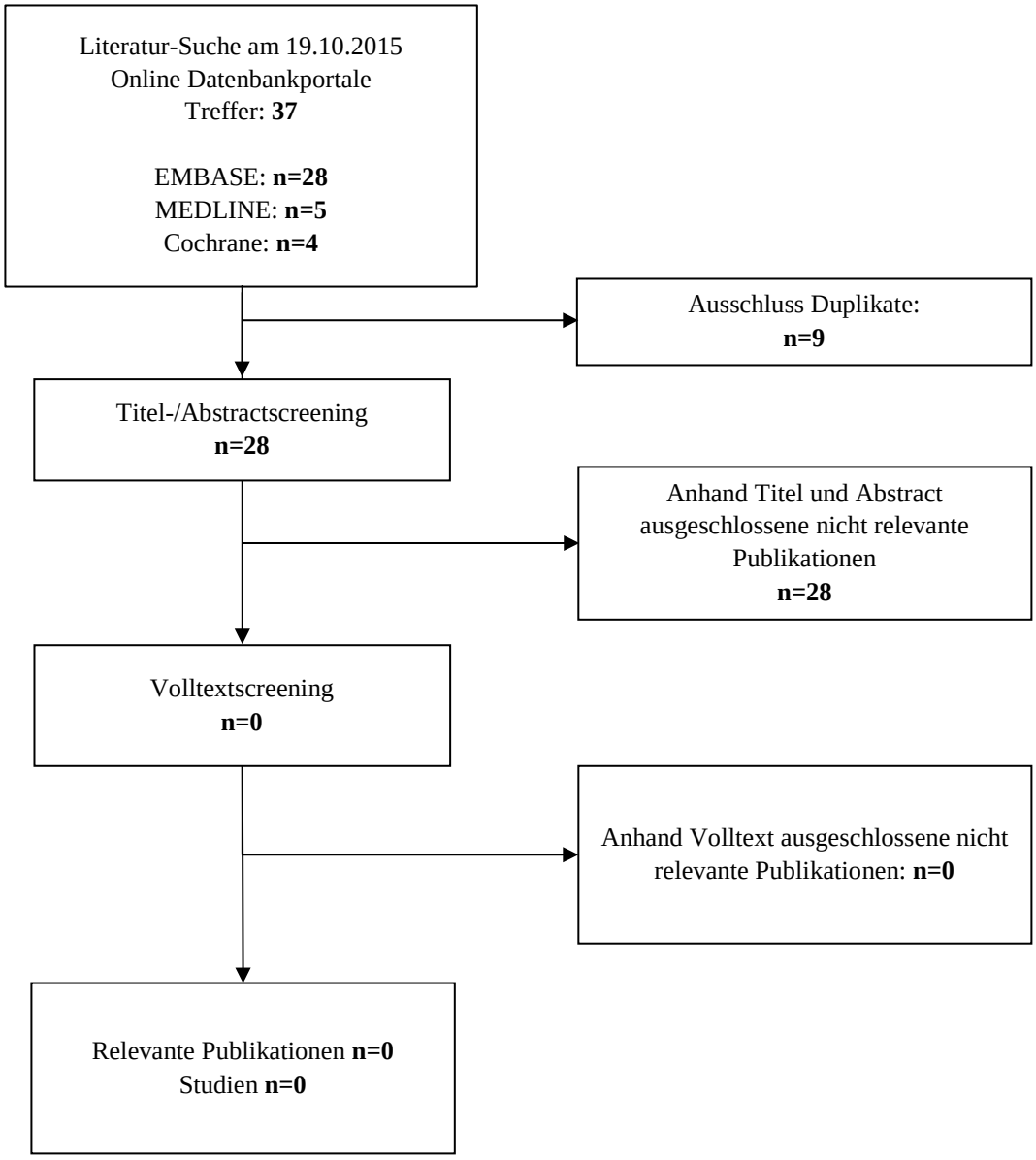


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg).

Es konnte keine Publikation identifiziert werden, die für die Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg relevant ist.

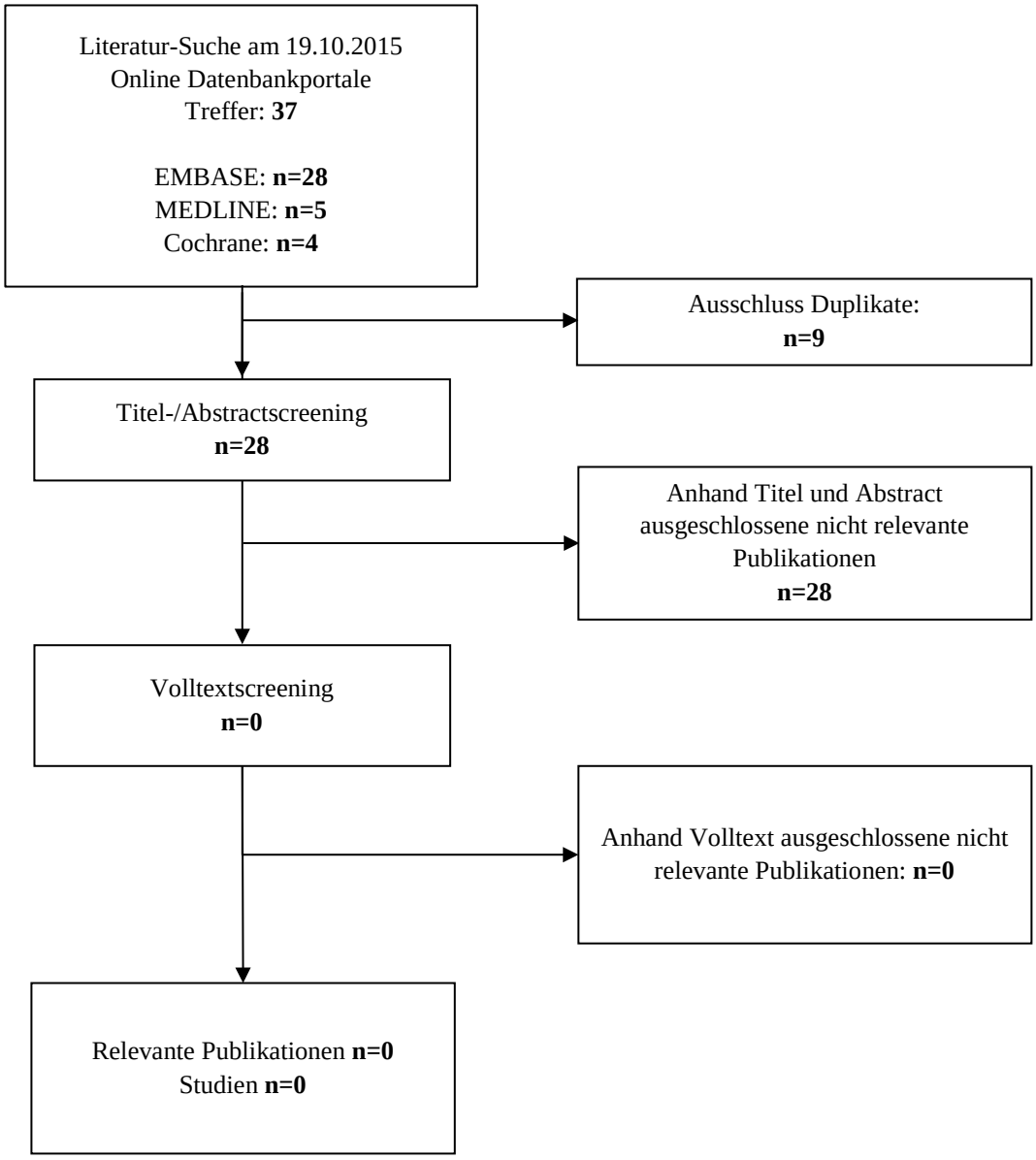


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten

Es konnte keine Publikation identifiziert werden, die für die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten relevant ist.

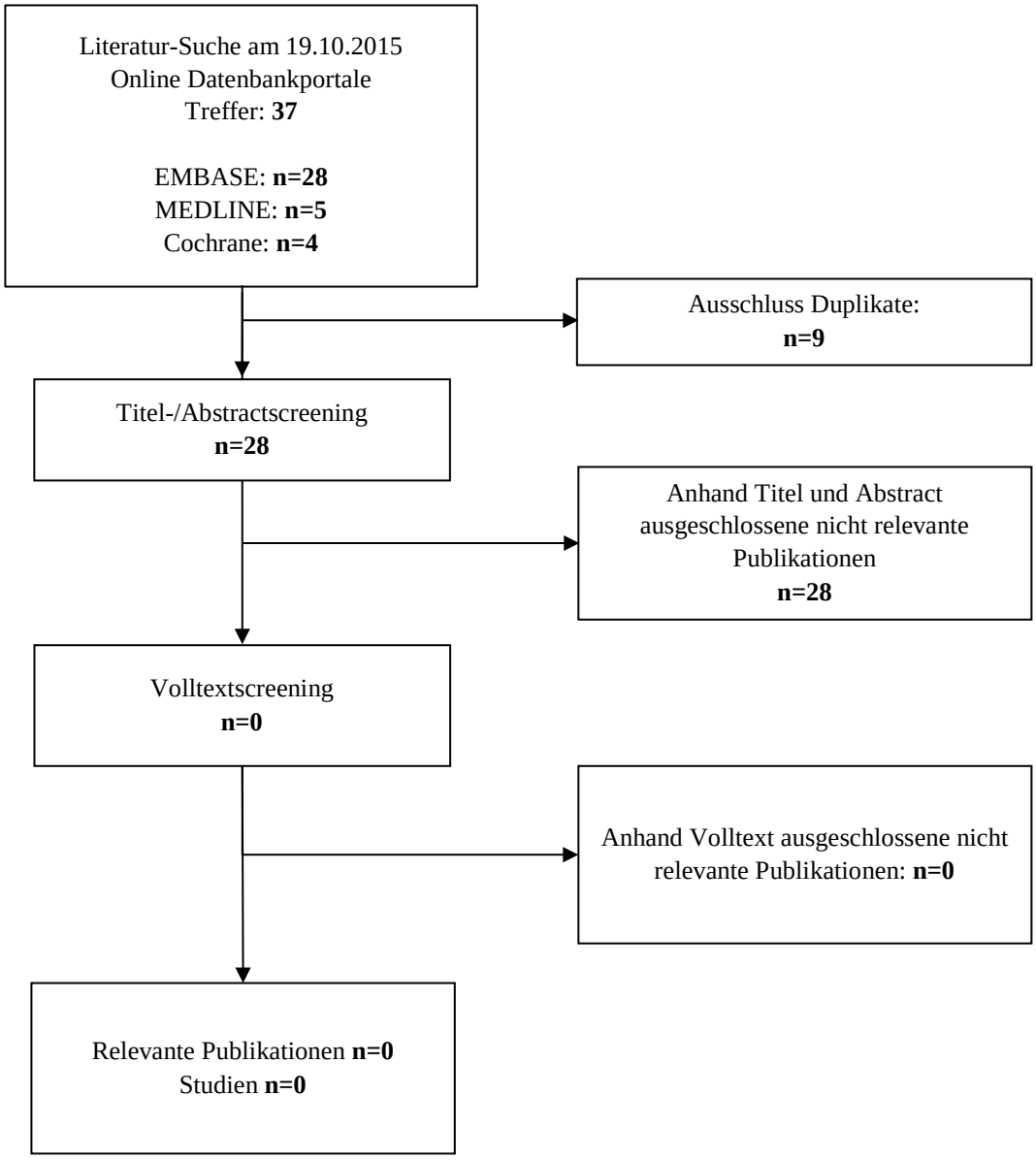


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg).

Es konnte keine Publikation identifiziert werden, die für die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg relevant ist.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-11) 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 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zbAM

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)
GS-US-292-0109	clinicaltrials.gov (NCT01815736) [68] ICTRP (NCT01815736) [69] EU-CTR (Eudra-CT Nummer: 2012-005114-20) [70] PharmNet.Bund (2012-005114-20) [71]	ja	nein	laufend

[a] Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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 4-13 haben den Stand vom 20. Oktober 2015.

4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 Zwischenzeilen-überschriften 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 4-14: Studienpool – RCT mit dem zbAM

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
GS-US-292-0109	ja	ja	nein	ja [72]	ja [68-71]	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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (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.

Für die Teilpopulationen der antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen und der antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) konnten in den Studien des pharmazeutischen Unternehmers, der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern keine placebokontrollierten oder mit der zVT aktiv kontrollierten Studien identifiziert werden.

Studie GS-US-292-0109 ist eine RCT zu virologisch supprimierten Erwachsenen, die zuvor mit EFV, EVG/COBI oder Atazanavir (ATV)/Booster, jeweils in Kombination mit FTC/TDF, behandelt wurden und auf die unveränderte Fortführung ihrer bestehenden Therapie (im Folgenden SBR) oder auf den Wechsel zu EVG/COBI/FTC/TAF randomisiert wurden. Die in

diesem Zusammenhang interessierenden unerwünschten Ereignisse werden vollständig durch die in Abschnitt 4.2.1 definierten unerwünschten Ereignisse von Interesse abgedeckt.

Aus Übersichtlichkeitsgründen wird die in Tabelle 4-14 aufgeführte Studie im Weiteren mit G292-0109 abgekürzt.

Außerdem wird der Übersichtlichkeit halber die Abkürzung EVG/COBI/FTC/TAF in allen folgenden Titelzeilen und seitlichen Beschriftungen von Tabellen mit EVG/F/C/TAF abgekürzt; desgleichen EVG/COBI/FTC/TDF (EVG/C/F/TDF) und EFV/FTC/TDF (EFV/F/TDF)

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zbAM

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
G292-0109	Offene Phase-III-Studie, randomisiert, aktiv kontrolliert, multizentrisch	Antiretroviral vorbehandelte, virologisch supprimierte HIV-1-infizierte Erwachsene	EVG/COBI/FTC/ TAF (n=959) SBR (n=477)	Screening: 30 Tage Behandlung: Kontrolliert: mindestens 96 Wochen Offene Behandlung bis Produkt kommerziell verfügbar oder Gilead das Forschungs-programm dazu stoppt Follow-Up: 30 Tage	168 Zentren weltweit (Australien: 9, Österreich: 3, Belgien: 2, Brasilien: 4, Kanada: 10, Dänemark: 1, Dominikanische Republik: 1, Frankreich: 8, Deutschland: 10, Italien: 4, Mexiko: 2, Niederlande: 2, Portugal: 2, Spanien: 3, Schweden: 1, Schweiz: 3, Thailand: 5, UK: 5, Puerto Rico: 3, USA: 91) Studienperiode: 03/2013-03/2015 (Woche 48 CSR)	Primärer Endpunkt: Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48 Sekundäre Endpunkte: Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 96 Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA <20 Kopien/mL zu Woche 48 und 96 Veränderung der CD4-Zellzahl EQ-5D-3L SF-36 Health Utilization Assessment Unerwünschte Ereignisse

CD4=Cluster of Differentiation 4, CSR=Klinischer Studienbericht, EQ-5D-3L=EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen, COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, n=Anzahl Patienten in der Kategorie, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RNA=Ribonukleinsäure, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen, TAF=Tenofoviralafenamid

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM

Studie	**EVG/C/F/TAF**	**SBR (EVG/C/F/TDF, EFV/F/TDF, ATV/co+F/TDF, oder ATV/r+F/TDF)**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
G292-0109	Wechsel auf 150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 10 mg TAF einmal täglich oral als Fixkombination	SBR	Vorbehandlung (Baseline-Regime) mit: 150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 245 mg TDF einmal täglich oral als Fixkombination oder 600 mg EFV, 200 mg FTC, 245 mg TDF einmal täglich oral als Fixkombination oder 300 mg ATV, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 245 mg TDF einmal täglich oral als Einzelsubstanzen (ATV und COBI) und Fixkombination (FTC/TDF) oder 300 mg ATV, 100 mg RTV, 200 mg FTC, 245 mg TDF einmal täglich oral als Einzelsubstanzen (ATV und RTV) und Fixkombination (FTC/TDF) Screening: 30 Tage Behandlung: 96 Wochen, nach 48 Wochen (primärer Endpunkt) Follow-Up: 30 Tage

/co=Geboostert mit Cobicistat, /r=Geboostert mit Ritonavir, ATV=Atazanavir, C/ oder COBI=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F/ oder FTC=Emtricitabin, RTV=Ritonavir, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Safety-Population)

Studie G292-0109	**EVG/C/F/TAF (N=959)**	**SBR (N=477)**
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	41 (10,1)	41 (10,1)
Median (min-max)	41 (21-77)	40 (22-69)

Studie G292-0109	**EVG/C/F/TAF (N=959)**	**SBR (N=477)**
Geschlecht n (%)		
Männlich	856 (89,3)	427 (89,5)
Weiblich	103 (10,7)	50 (10,5)
BMI (kg/m^2)[a]		
	N=957	N=476
Mittelwert (SD)	26,6 (5,29)	26,9 (5,34)
Median (min-max)	25,8 (13,4-65,4)	26,1 (16,2-51,1)
Rasse n (%)		
Kaukasisch	651 (67,9)	314 (65,8)
Asiatisch	59 (6,2)	35 (7,3)
Schwarz oder afrikanischer Abstammung	169 (17,6)	102 (21,4)
Indianer/ Ureinwohner Alaskas	5 (0,5)	2 (0,4)
Hawaiianer/ Pazifikinsulaner	6 (0,6)	1 (0,2)
Fehlende Angaben	2 (0,2)	1 (0,2)
Andere	67 (7,0)	22 (4,6)
Ethnische Abstammung n (%)		
Hispanisch/ Latino	248 (25,9)	82 (17,2)
Nicht hispanisch/ Latino	709 (73,9)	392 (82,2)
Nicht erlaubt zu fragen	2 (0,2)	3 (0,6)
Baseline HIV-1-RNA (Kopien/mL) n (%)		
<50	943 (98,3)	466 (97,7)
≥50	16 (1,7)	11 (2,3)
CD4-Zellzahl zu Baseline (/µL)		
Mittelwert (SD)	701 (261,8)	689 (248,0)
Median (min-max)	675 (89-1.951)	662 (79-1.739)
CD4-Zellzahl zu Baseline (/µL) n (%)		
<50	0	0
≥50 bis <200	5 (0,5)	4 (0,8)
≥200 bis <350	54 (5,6)	25 (5,2)
≥350 bis <500	151 (15,7)	70 (14,7)
≥500	749 (78,1)	378 (79,2)
$eGFR_{CG}$ (mL/min)		
Mittelwert (SD)	111,9 (33,38)	112,1 (32,69)
Median (min-max)	105,7 (48,0-344,1)	107,7 (53,7-304,8)

Studie G292-0109	**EVG/C/F/TAF (N=959)**	**SBR (N=477)**
Anzahl Patienten, die mindestens eine Flasche wieder zurückgaben n (%)	958 (99,9)	474 (99,4)
Adhärenz-Rate[b,c] (%) bis Woche 48 n (%)		
	N=958	N=474
<80	6 (0,6)	4 (0,8)
≥80 bis <90	41 (4,3)	22 (4,6)
≥90 bis <95	104 (10,9)	51 (10,8)
≥95	807 (84,2)	397 (83,8)
Adhärenz-Rate[b,c] bis Woche 48		
	N=958	N=474
Mittelwert (SD)	97,5 (3,79)	97,0 (6,01)
Median (min-max)	98,8 (54,4-100,0)	98,7 (0,0-100,0)

[a] BMI-Werte von drei Patienten fehlen

[b] Adhärenz-Rate wurde berechnet basierend auf der Tablettenanzahl der jeweiligen Studienmedikation (d. h. eine Tablette Studienmedikation für Patienten, die EVG/C/F/TAF, EFV/F/TDF oder EVG/C/F/TDF erhalten haben und drei Tabletten Studienmedikation für Patienten, die ATV/Booster [C oder RTV] in Kombination mit F/TDF erhalten haben).

[c] Der Nenner bei der Berechnung der Adhärenz-Rate war die Anzahl an Patienten, die mindestens eine Flasche zurückgaben

ATV=Atazanavir, BMI=Body Mass Index, C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (Kreatinin-Clearance), EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, RNA=Ribonukleinsäure, RTV=Ritonavir, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (Patientendisposition) – RCT mit dem zbAM

Studie G292-0109	**EVG/C/F/TAF n (%)**	**SBR n (%)**
Randomisiert	963	480
Behandlung erhalten	959	477
Patienten bis zum Data Cut-off in Behandlung verblieben	925 (96,5)	435 (91,2)
96 Wochen-Behandlung komplett abgeschlossen	2 (0,2)	2 (0,4)
Gründe für vorzeitigen Abbruch		
Unerwünschtes Ereignis	9 (0,9)	12 (2,5)
Tod	4 (0,4)	0
Schwangerschaft	0	0
Fehlende Wirksamkeit	1 (0,1)	0
Entscheidung des Prüfarztes	2 (0,2)	3 (0,6)
Non-Compliance	2 (0,2)	2 (0,4)
Protokollverletzung	0	0

Studie G292-0109	EVG/C/F/TAF n (%)	SBR n (%)
Einverständnis zurückgezogen	8 (0,8)	16 (3,4)
Lost-to-follow-up	6 (0,6)	7 (1,5)
Studie durch Sponsor abgebrochen	0	0
Patienten bis zum Data Cut-off in Studie verblieben	929 (96,9)	449 (94,1)
96 Wochen-Studienphase komplett abgeschlossen	2 (0,2)	2 (0,4)
Gründe für vorzeitigen Abbruch		
Unerwünschtes Ereignis	7 (0,7)	4 (0,8)
Tod	4 (0,4)	0
Schwangerschaft	0	0
Fehlende Wirksamkeit	0	0
Entscheidung des Prüfarztes	4 (0,4)	0
Non-Compliance	0	0
Protokollverletzung	0	0
Einverständnis zurückgezogen	7 (0,7)	15 (3,1)
Lost-to-follow-up	6 (0,6)	7 (1,5)
Studie durch Sponsor abgebrochen	0	0

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Design

Die in die Nutzenbewertung von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zVT eingeschlossene Studie wurde in einem randomisierten aktiv-kontrollierten offenen Parallelgruppendesign durchgeführt. Die Patienten wurden entweder mit EVG/COBI/FTC/TAF (150 mg/150 mg/200 mg/10 mg) behandelt oder sind auf ihrem bisherigen Regime, bestehend aus FTC/TDF und einem dritten Partner (EVG/COBI, EFV, ATV/ geboostert mit COBI [/co] oder ATV/r; im Studienbericht: FTC/TDF+3rd agent), verblieben (SBR). Alle Patienten waren virologisch supprimierte, HIV-1-infizierte Erwachsene, die zuvor in verschiedenen klinischen Studien von Gilead mit einem der folgenden Regime behandelt wurde:

- 150 mg EVG/ 150 mg COBI/ 200 mg FTC/ 245 mg TDF (EVG/COBI/FTC/TDF)
- 600 mg EFV/ 200 mg FTC/ 245 mg TDF (EFV/FTC/TDF)

- 300 mg ATV, geboostert mit 150 mg COBI (ATV/co) + 200 mg FTC/ 245 mg TDF (FTC/TDF)
- 300 mg ATV, geboostert mit 100 mg Ritonavir (ATV/r) + 200 mg FTC/ 245 mg TDF (FTC/TDF).

Nach einer 30-tägigen Screening-Phase traten die Patienten in eine 96-wöchige offene und kontrollierte Behandlungsphase ein. Danach hatten die Patienten die Möglichkeit mit EVG/COBI/FTC/TAF weiter bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels oder bis zum Stopp des Forschungsprogramms behandelt zu werden. Nutzten die Patienten diese Option nicht, traten sie direkt in die 30-tägige Follow-Up Phase ein.

Die Studie war international und multizentrisch. Die Zentren erstreckten sich auf die folgenden Länder: Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Kanada, Dänemark, Dominikanische Republik, Frankreich, Deutschland, Italien, Mexiko, Niederlande, Portugal, Spanien, Schweden, Thailand, UK, Puerto Rico und USA.

Die Patienten wurden durch das interaktive Sprachdialogsystem (IVRS)/ interaktive Webdialogsystem (IWRS) im Zuteilungsverhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert (Randomisierung durchgeführt durch Bracket). Dabei wurde nach vorherigem Behandlungsregime (EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF oder ATV/Booster+FTC/TDF) stratifiziert.

Studienpopulation

In Studie G292-0109 wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die eine HIV-1-Infektion aufwiesen und antiretroviral vorbehandelt waren. Die Patienten mussten über mindestens sechs konsekutive Monate vor Screening und zum Zeitpunkt des Screenings virologisch supprimiert (HIV-1-RNA <50 Kopien/mL) sein. Die Patienten mussten außerdem eine $eGFR_{CG}$ ≥50 mL/min[15] aufweisen. Wichtige Ausschlusskriterien waren unter anderem eine Schwangerschaft, schwere Infektionen oder die Einnahme von Medikamenten, die nicht zusammen mit den in der Studie verabreichten Substanzen eingenommen werden sollten.

Es gab in der Studie G292-0109 aus nachvollziehbaren Gründen keine spezifischen Ein- oder Ausschlusskriterien, respektive Vorgaben hinsichtlich einer Resistenztestung/ Genotypisierung zum Screening, dies auch vor dem Hintergrund, dass Resistenzen auf Basis der Kriterien der Ausgangsstudien der G292-0109 und folgenden Überlegungen ausgeschlossen werden können:

[15] Die renale Beschränkung der Zulassung von EVG/COBI/FTC/TDF auf Patienten mit einer $eGFR_{CG}$ ≥70 mL/min bezieht sich ausschließlich auf den Therapiebeginn, und damit auf die Population der nicht-vorbehandelten Patienten. Vorbehandelte Patienten dürfen zulassungsgemäß bis zu einer $eGFR_{CG}$ ≥50 mL/min mit EVG/COBI/FTC/TDF behandelt werden.

- Für die erfolgreiche Durchführung eines aussagekräftigen Resistenztests ist, wie auch vom G-BA festgestellt [19], eine nachweisbare Viruslast im Plasma [57, 73] erforderlich. Ein Resistenztest bei nicht nachweisbarer Viruslast ist technisch nicht möglich, da bei supprimierter Viruslast kein für den Test amplifizierbares Virus vorliegt. Hierzu wird im Integrated Virology Study Report wie folgt beschrieben:

  > "HIV-1 genotyping was not conducted at screening since all subjects who entered Study GS-US-292-0109 had HIV RNA <50 copies/mL at screening" [74].

- Der Nachweis darüber, dass keine Resistenzen gegen EVG (INI), FTC und TAF vorliegen, ist zweifelsfrei aus der therapeutischen Vorgeschichte der Patienten abzuleiten: Die Patienten der Studie G292-0109 waren vor Einschluss alle in klinische Phase-II- und Phase-III-Studien von Gilead eingeschlossen; konkret:
  - GS-US-236-0104 (Phase-II) zum Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF und EFV/FTC/TDF bei nicht-vorbehandelten Patienten [75]
  - GS-US-236-0102 (Phase-III) zum Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF und EFV/FTC/TDF bei nicht-vorbehandelten Patienten [76]
  - GS-US-236-0103 (Phase-III) zum Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF und ATV/r+FTC/TDF bei nicht-vorbehandelten Patienten [77]
  - GS-US-216-0105 (Phase-II) zum Vergleich von ATV/co+FTC/TDF und ATV/r+FTC/TDF bei nicht-vorbehandelten Patienten [78]
  - GS-US-216-0114 (Phase-III) zum Vergleich von ATV/co+FTC/TDF und ATV/r+FTC/TDF bei nicht-vorbehandelten Patienten [79]
  - GS-US-264-0110 (Phase-III) zum Vergleich von FTC/RPV/TDF und EFV/FTC/TDF bei nicht-vorbehandelten Patienten [80]

  Die Medikation in allen Ausgangsstudien bestand somit aus FTC/TDF in Kombination mit verschiedenen dritten Partnern in der Initialtherapie. Eine vorherige antiretrovirale Behandlung war in allen Studien explizit ausgeschlossen, desgleichen Resistenzen gegen die in der Studie eingesetzten Substanzen gemäß dokumentierter Resistenztests – hierzu wird im Integrated Virology Study Report beschrieben:

  > „Historical genotyping results for the PR/RT genes was available for all subjects as they were previously enrolled in Gilead Studies GS-US-236-0102, GS-US-236-0103, GS-US-216-0114, GS-US-264-0110 (limited to subjects on a EFV-based regimen), GS-US-236-0104, or GS-US-216-0105, all of which enrolled ART-naïve subjects" [74].

Da die Resistenzprofile von TDF und TAF hinsichtlich der Art ihrer Resistenz-assoziierten Mutationen identisch sind[16], bedeutet der Ausschluss von TDF-assoziierten gleichzeitig den Ausschluss von TAF-Resistenzen [81-83], wie auch im Integrated Virology Study Report beschrieben wird:

> „Consistent with the enrollment criteria for these studies, all enrolled subjects demonstrated full sensitivity to FTC and tenofovir (delivered as TDF or TAF) based on the proprietary algorithm from Monogram Biosciences“ [74].

Zu Beginn der Ausgangsstudien lagen somit nachweislich keine Resistenzen gegen die eingesetzten Wirkstoffe vor. Unabhängig vom formal geführten Nachweis waren die Patienten zum Zeitpunkt des Screenings, das heißt, bei Einschluss in die Studie G292-0109 alle virologisch supprimiert (<50 Kopien/mL): Damit ist eine Resistenzentwicklung unter Therapie in den Ausgangsstudien der Studie G292-0109 ebenfalls auszuschließen, da in diesem Fall keine virologische Suppression, sondern ein virologisches Versagen (bestätigte Viruslast >50 Kopien/mL) mit Resistenzen hätte vorliegen müssen.

Bei den Patienten, die bereits EVG in der Vortherapie erhalten haben, lagen explizit (genotypischer Resistenztest zum Einschluss in die Ausgangsstudie, vorliegende virologische Suppression bei Einschluss in die Studie G292-0109) keine Resistenzen gegen EVG vor. Damit lagen implizit auch keine Resistenzen gegen die beiden INI Raltegravir (RAL) und Dolutegravir (DTG) vor: EVG und RAL sind kreuzresistent, Viren mit Resistenz-assoziierten Mutationen gegen DTG würden auch zu einer Resistenz gegen EVG führen [84, 85]. Die Patienten mit ATV/Booster- oder EFV-basierten Regimen hatten ebenfalls nachweislich nie EVG erhalten, und Primärresistenzen gegen INI sind komplett zu vernachlässigen.

Wenn aber in den nicht-vorbehandelten Ausgangsstudien nachweislich weder Resistenzen zu Baseline vorlagen noch Resistenzen unter Studientherapie entstanden sind, können auch bei Einschluss dieser Patienten in die Studie G292-0109 keine Resistenzen gegen EVG, respektive die Klasse der INI, FTC und TAF vorgelegen haben.

Damit liegen bei den Patienten in der Studie G292-0109 zulassungsgemäß keine Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TAF vor; es kann somit die komplette Studienpopulation zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

Die Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF- und SBR-Arm waren im Mittel 41 Jahre alt. Es wurden, wie in allen HIV-Studien, deutlich mehr Männer in die Studie eingeschlossen

[16] Es gibt in vitro-Untersuchungen, die darauf hindeuten, dass die höhere Tenofovir-Konzentration unter TAF zu einer verbesserten Wirksamkeit bei Viren mit NRTI-Resistenz-assoziierten Mutationen führt: In sogenannten „viral breakthrough“-Untersuchungen hat man die unterschiedlichen in vivo Tenofovir-Diphosphat Konzentrationen zwischen TAF und TDF simuliert, und an Viren mit unterschiedlichen NRTI-Resistenzmustern untersucht – es zeigte sich, dass die meisten TDF-resistenten Viren mit TAF noch vollständig inhibiert werden.

(EVG/COBI/FTC/TAF vs. SBR: 89,3% vs. 89,5%), was die höhere Prävalenz der HIV-1-Infektion unter Männern in Deutschland/ Europa und den USA widerspiegelt (siehe Tabelle 4-17).

Der Baseline-BMI lag in der EVG/COBI/FTC/TAF-Gruppe der Studie G292-0109 im Mittel bei 26,6 kg/m^2 und in der SBR-Gruppe bei 26,9 kg/m^2 (siehe Tabelle 4-17).

Der Großteil der Patienten in der Studie war kaukasischer Herkunft (EVG/COBI/FTC/TAF vs. SBR: 67,9% vs. 65,8%). Mit 17,6% der Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und 21,4% im SBR-Arm bildeten schwarze Patienten beziehungsweise Patienten afrikanischer Abstammung die zweitgrößte Gruppe. Die übrigen Patienten waren asiatischer, hawaiianischer oder anderer Herkunft. Der Großteil der Patienten war nicht hispanischer/ Latino-Abstammung (EVG/COBI/FTC/TAF vs. SBR: 73,9% vs. 82,2%) (siehe Tabelle 4-17).

Die Baseline HIV-1-RNA Viruslast lag bei fast allen Patienten unter 50 Kopien/mL (EVG/COBI/FTC/TAF vs. SBR: 98,3% vs. 97,7%). Die mittlere CD4-Zellzahl zu Baseline lag im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm bei 701 Zellen/µL und bei 689 Zellen/µL im SBR-Arm. Bei dem Großteil der Patienten lag die CD4-Zellzahl zu Baseline über 500 Zellen/µL (EVG/COBI/FTC/TAF vs. SBR: 78,1% vs. 79,2%). 15,7% im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm wiesen eine CD4-Zellzahl zu Baseline zwischen 350 Zellen/µL und 500 Zellen/µL auf und im SBR-Arm 14,7%. In der Gruppe 200 bis <350 Zellen/µL lagen die Anteile bei 5,6% im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und 5,2% im SBR-Arm. Ein kleiner Anteil der Patienten wies eine CD4-Zellzahl zu Baseline zwischen 50 bis <200 Zellen/µL auf (EVG/COBI/FTC/TAF vs. SBR: 0,5% vs. 0,8%). In beiden Behandlungsarmen wies keiner der Patienten zu Baseline eine CD4-Zellzahl <50 Zellen/µL auf (siehe Tabelle 4-17).

Die $eGFR_{CG}$ lag in der Studie G292-0109 zu Baseline im Mittel bei 111,9 mL/min im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und bei 112,1 mL/min im SBR-Arm (siehe Tabelle 4-17).

Insgesamt sind die Behandlungsarme ausgeglichen.

Zur Berechnung der Adhärenz der Patienten wurde mit der Anzahl an Patienten gerechnet, die mindestens eine Flasche der Medikation wieder zurückgaben. Dies waren bis Woche 48 99,9% im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und 99,4% im SBR-Arm. 84,2% der Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und 83,8% im SBR-Arm wiesen eine Adhärenzrate von ≥95% auf. Die Adhärenzrate lag bei 10,9% der Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und 10,8% im SBR-Arm zwischen ≥90% und <95%. Eine Adhärenzrate unter 90% zeigten allgemein nur wenige Patienten (siehe Tabelle 4-17).

In der Studie G292-0109 erhielten 959 Patienten EVG/COBI/FTC/TAF und 477 Patienten verblieben unverändert auf ihrer ursprünglichen Therapie. Von diesen Patienten verblieben 96,5% der Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und 91,2% der Patienten im SBR-Arm bis zum Data Cut-Off in Behandlung (siehe Tabelle 4-18). Außerdem verblieben 96,9% der Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und 94,1% der Patienten im SBR-Arm bis zum Data

Cut-off in der Studie (siehe Tabelle 4-18). Hauptabbruchgründe der Behandlung bzw. der Studie waren unerwünschte Ereignisse, Einverständnis zurückgezogen und Lost-to-follow-up.

963 Patienten wurden auf einen Wechsel zu EVG/COBI/FTC/TAF und 480 Patienten auf SBR randomisiert. 959 bzw. 477 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienbehandlung und bildeten die Safety-Population. In der Analyse wurden sie gemäß tatsächlich erhaltener Studienbehandlung berücksichtigt. Das primäre Analyse-Set für Wirksamkeitsendpunkte war das Full-Analysis-Set (FAS), das ebenfalls aus allen randomisierten Patienten bestand, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Hier wurden die Patienten entsprechend der Gruppenzuteilung bei der Randomisierung berücksichtigt. Im Weiteren wird dieses Analyse-Set als ITT-Population bezeichnet, dies auch vor dem Hintergrund, dass ein vernachlässigbarer Anteil randomisierter, aber nicht behandelter Patienten nicht in diesem Analyse-Set berücksichtigt wurde. Das Per Protokoll-Set war definiert als alle Patienten aus dem FAS, die zusätzlich keine schweren Protokollverletzungen aufwiesen und bestand aus 921 und 440 Patienten.

Für diese Studie werden Daten zum Datenschnitt zu Woche 48 dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patienten die Woche 48 Visite abgeschlossen oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion hat der G-BA als zVT „eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen“ festgelegt [2].

Entsprechend des Wortlauts ergibt sich die substanzspezifische Zusammensetzung einer individuellen antiretroviralen Therapie also aus Vormedikation und Umstellungsindikation. Die tatsächliche Übersetzung dieser zVT in ein antiretrovirales Regime richtet sich somit nach dem Status der aktuellen Therapie dahingehend, ob bei den Patienten eine Umstellungsindikation vorliegt.

Entsprechend hängt auch die Operationalisierung dieser zVT davon ab, ob bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten eine Umstellungsindikation vorliegt oder nicht:

1. Bei vorbehandelten Patienten, bei denen eine Umstellungsindikation vorliegt, ist eine Umstellung auf eine den patientenindividuellen Voraussetzungen entsprechende Wechseloption im Rahmen der Studie grundsätzlich zu ermöglichen, um die antiretrovirale Therapie entsprechend der Vorgabe zu individualisieren. Eine substanzspezifische Festlegung der Vergleichstherapie ist dabei a priori möglich, sofern die vorliegenden patientenindividuellen Voraussetzungen, d. h. Vortherapie und Umstellungsindikation, bei deren Auswahl nachvollziehbar berücksichtigt wurden. Bei Vorliegen einer Umstellungsindikation stellt also der Wechsel der antiretroviralen Therapie zu Baseline beziehungsweise die Möglichkeit eines Wechsels während der Studie auf eine individuell an den Patienten angepasste Therapie die adäquate Operationalisierung der zVT dar.
2. Bei vorbehandelten Patienten, bei denen keine Umstellungsindikation vorliegt, ist die bestehende Therapie in logischer Konsequenz bereits vollumfänglich individualisiert, da anderenfalls eine Indikation zur Umstellung vorläge. Folgerichtig ist also bei vorbehandelten Patienten ohne Umstellungsindikation die unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie als adäquate Operationalisierung der zVT der individuellen antiretroviralen Therapie zu sehen. Entsprechend legt der G-BA fest: „Die zVT für Patienten ohne Umstellungsindikation, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen, ist die Fortführung der bisherigen Therapie“ [2].

Zur Abgrenzung der beiden genannten Populationen ist also zu klären, was eine „Umstellungsindikation“ ist, d. h. ob ein Grund für die Umstellung einer antiretroviralen Therapie tatsächlich auch eine Indikation für die Umstellung im eigentlichen Sinne darstellt. Eine formale Definition einer „Umstellungsindikation“ existiert nicht, insofern ist hier zu definieren, welche Umstellungsgründe den Kriterien einer Indikation entsprechen. Um ebenso nachvollziehbar wie tragfähig zu sein, müssen sich diese Kriterien notwendigerweise maßgeblich an den vorliegenden Ausführungen des G-BA zu einer Therapieumstellung sowie an themenrelevanten Aussagen in Leitlinien orientieren:

Gemäß der Formulierung der vom G-BA festgelegten zVT für vorbehandelte Patienten stellt insbesondere „Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen“ eine Indikation zur Umstellung dar. Des Weiteren beschreibt der G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu FTC/RPV/TDF (Eviplera®; 2014-01-01-D-089) den Wechselwunsch des Patienten aufgrund von aktuellen Nebenwirkungen sowie der Sorge vor Langzeitnebenwirkungen als relevante Gründe für eine Therapieumstellung [86]. Gemäß aktueller Deutsch-Österreichischer Leitlinien können „Änderungen der Therapie durch Versagen, Nebenwirkungen, Adhärenzprobleme, eingetretene oder geplante Schwangerschaft, Begleittherapien oder potentielle Interaktionen notwendig werden“ [56].

Hinsichtlich einer Therapievereinfachung mittels Reduktion der Tablettenzahl im Hinblick auf den Zusatznutzen eines STR konstatiert der G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu FTC/RPV/TDF (Eviplera®; 2012-01-15-D-026) wie folgt: „Die Adhärenz ist

eine von zahlreichen Faktoren beeinflusste Größe. Insbesondere von Bedeutung sind dabei die Arzt-Patient-Interaktion, das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen, das Verständnis des Patienten für seine Erkrankung, sowie auch soziale Aspekte. Die Anzahl der täglich einzunehmenden Tabletten ist dabei nicht die maßgebliche Einflussgröße (Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg, DIMDI 2007)“ [87]. Daraus ergibt sich, dass eine therapievereinfachende Umstellung zur Reduktion der täglichen Tablettenzahl also auch nicht als Umstellungsindikation zu bewerten ist. Konsistent berücksichtigt der G-BA bei der Festlegung der Kosten einer antiretroviralen zVT in den jeweiligen Beschlüssen [88-91] entsprechend auch keine Fixkombinationen oder einmal täglich einzunehmende Formulierungen, sondern die jeweils günstigste Variante unabhängig von Tablettenzahl oder Dosisfrequenz (die Einzelsubstanzen ABC und generisches 3TC anstelle der verfügbaren Fixkombination aus ABC/3TC, sowie generisches Nevirapin, das zweimal täglich einzunehmen ist, anstelle der retardierten Nevirapin-Formulierung, die die einmal tägliche Gabe ermöglicht). Tablettenzahl und Dosisfrequenz werden demzufolge als nachrangig und entsprechend als nicht als zwingend notwendig beurteilt. Anderenfalls würden eine Fixkombination, respektive insbesondere ein STR aufgrund der reduzierten Tablettenzahl und der einhergehenden Therapievereinfachung per se einen Zusatznutzen mit sich bringen; dieser wurde vom G-BA in den bisherigen Verfahren zu antiretroviralen Eintabletten-Formulierungen nicht anerkannt.

Als formal differenzierender Faktor zwischen einer tatsächlichen Umstellungsindikation und einem Grund für die Umstellung der antiretroviralen Therapie lässt sich aus den vorliegenden Ausführungen eine grundsätzliche medizinische Notwendigkeit einer Umstellung aus virologischen oder sicherheitsrelevanten Gründen ableiten.

Dies entspricht im Grundsatz auch der Unterteilung der vorbehandelten Teilpopulationen im Verfahren zu Dolutegravir (Tivicay®; 2014-02-15-D-099): Hier wird die vorbehandelte Population unterteilt in antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem INI die erste Therapieoption darstellt, und antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem INI eine nachrangige Therapieoption darstellt. Auch hier stellt der Grad der medizinischen Notwendigkeit einer INI-basierten Therapie den differenzierenden Faktor zwischen den Populationen dar [88].

Zusammenfassend lassen sich die Patienten mit und ohne Umstellungsindikation somit formal nach dem Grad der medizinischen Notwendigkeit für eine Umstellung differenzieren:

1. Bei Vorliegen von Therapieversagen, Nebenwirkungen, Toxizitäten und ihrer Vermeidung, potentiellen Interaktionen und Komorbiditäten ist die Umstellung der Therapie medizinisch notwendig, und stellt damit eine Indikation dar.

2. Eine Umstellung zur Therapievereinfachung wie die Reduktion von Tablettenzahl oder Dosisfrequenz ist zwar Leitlinien-empfohlen, in der klinischen Praxis häufig und auch grundsätzlich sinnvoll, aber medizinisch nicht zwingend notwendig (nachrangig), und stellt damit zwar einen Grund, aber keine Umstellungsindikation im eigentlichen Sinne dar.

Hinsichtlich der Operationalisierung der zVT ist bei vorbehandelten Patienten mit Umstellungsindikation somit eine Umstellung auf eine entsprechend der patientenindividuellen Voraussetzungen zu bestimmende Wechseloption im Rahmen der Studie grundsätzlich zu ermöglichen; bei Patienten ohne Umstellungsindikation ist die Operationalisierung der individuellen antiretroviralen Therapie die Fortführung der bestehenden Therapie.

In Studie G292-0109 wurden Patienten auf EVG/COBI/FTC/TAF oder auf SBR (die unveränderte Fortführung der bisherigen Therapie) randomisiert. Die zVT kann gemäß Festlegung des G-BA dann als adäquat umgesetzt angesehen werden, wenn bei den untersuchten Patienten keine Umstellungsindikation aus virologischen, verträglichkeitsbedingten oder sicherheitsrelevanten Gründen vorlag.

Grundsätzlich ist bei einer Studie, in der im Vergleichsarm die Fortführung der bestehenden Therapie über mindestens 96 Wochen gefordert ist, sicher davon auszugehen, dass Patienten, die eine Umstellungsindikation aufweisen, von ihren Behandlern keinesfalls in diese Studie eingeschlossen werden – dies wäre sowohl medizinisch fragwürdig als auch ethisch nicht vertretbar.

Dessen ungeachtet wurde die Studienpopulation der Studie G292-0109 vor diesem Hintergrund im Hinblick auf potentiell vorliegende Umstellungsindikationen analysiert.

Der für die Beurteilung, ob eine Umstellungsindikation vorliegt, maßgebliche Zeitpunkt ist dabei der Zeitpunkt des Screenings: Zum einen stellt das Screening rein formal den Beginn der Studie hinsichtlich des Patienteneinschlusses dar, zum anderen werden die Patienten zu diesem Zeitpunkt auf ihre Eignung für die Studie überprüft und entsprechend ihrer Eignung ein- oder ausgeschlossen. Dessen ungeachtet wurden zur umfassenden Bewertung potentiell vorliegender Umstellungsindikationen auch Baseline-Daten ergänzend betrachtet und gegebenenfalls berücksichtigt.

1. Virologisches Versagen mit etwaiger Resistenzbildung: Die in die Studie G292-0109 eingeschlossenen Patienten waren alle virologisch supprimiert; das heißt bei Studieneinschluss/ Screening lag die HIV-1-RNA Viruslast bei allen Patienten unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL. Bei den Patienten lagen also kein virologisches Versagen mit etwaig einhergehender Resistenzbildung und damit keine virologisch bedingte Umstellungsindikation vor. Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass zu Baseline bei 27 Patienten (EVG/COBI/FTC/TAF: n=16; SBR: n=11) eine Viruslast ≥50 Kopien/mL vorlag. Diese lag bei 22 der 27 Patienten bei <200 Kopien/mL und entspricht damit den Kriterien eines sogenannten Blips, das heißt einem vorübergehenden, in niedrigen Bereichen liegenden Anstieg der Viruslast

– einem häufigen Phänomen in der antiretroviralen Therapie, das keine Umstellungsindikation darstellt [56, 92]. Mögliche Gründe für eine nachweisbare Viruslast in geringer Höhe (in der Regel 50-200 Kopien/mL) können der verwendete Assay oder eine hohe Viruslast vor Therapiebeginn sein [93]; Grund für einen etwas kurzfristig höheren Anstieg der Viruslast ist häufig eine kurzzeitig suboptimale Adhärenz. Alle 27 Patienten zeigten jedoch spätestens zu Woche zwölf ein bestätigtes virologisches Ansprechen (<50 Kopien/mL zu zwei aufeinanderfolgenden Visiten) – eine Umstellungsindikation (virologisches Versagen oder Resistenzen) lag somit auch bei diesen 27 Patienten nicht vor.

2. Verträglichkeitsbedingte oder sicherheitsrelevante Aspekte: Die Überprüfung der Studienpopulation im Hinblick auf mögliche nebenwirkungsbedingte oder sicherheitsrelevante Umstellungsindikationen ergibt Folgendes: Zum maßgeblichen Zeitpunkt des Screenings (Überprüfung der Eignung für die Studie) lag bei keinem Patienten eine Umstellungsindikation vor. Ergänzend wurden die Daten zu Baseline betrachtet: Zu Baseline wurden die Patienten im EFV/FTC/TDF-Stratum nach üblicherweise in Zusammenhang mit einer EFV-haltigen Behandlung auftretenden Symptomen befragt (EFV-related Symptom Assessment). Bei dieser Befragung gibt der Patient einerseits an, ob er das spezifische Symptom erlebt hat, und bewertet andererseits, ob überhaupt und wenn ja, wie sehr ihn das Symptom tatsächlich gestört hat. Die möglichen Antworten umfassen: (0) Ich habe das Symptom nicht; (1) Ich habe das Symptom und es stört mich nicht; (2) Ich habe das Symptom und es stört mich ein wenig; (3) Ich habe das Symptom und es stört mich; (4) Ich habe das Symptom und es stört mich sehr. Da bei der Angabe des Levels (1) somit zwar ein Symptom vorliegt, dies den Patienten jedoch nicht stört, ist bei dieser Antwort nicht von einer Umstellungsindikation des Patienten auszugehen. Zur Einschätzung des Anteils an Patienten mit Umstellungsindikation sind somit die Patienten zu berücksichtigen, die angaben, sich durch ein vorliegendes EFV-assoziiertes Symptom gestört zu fühlen, entsprechend der Levels (2), (3) oder (4). Insgesamt wurden 239 bzw. 116 Patienten aus dem EVG/COBI/FTC/TDF- bzw. SBR-Arm zuvor mit EFV behandelt. Davon wiesen 102 Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und 47 Patienten im SBR-Arm zu Baseline mindestens ein EFV-assoziiertes Symptom des Levels (2) oder höher auf, das heißt diese Patienten hatten das betreffende Symptom und fühlten sich dadurch gestört. Gemessen an der gesamten Studienpopulation entspricht der Anteil Patienten mit Umstellungsindikation aufgrund von Nebenwirkungen somit 10,6% im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und 9,9% im SBR-Arm. Selbst bei der sehr konservativen Herangehensweise, auch bei den Patienten, die sich durch ein vorliegendes Symptom überhaupt nicht gestört fühlen, eine Umstellungsindikation anzunehmen, zeigt sich, dass lediglich 14,9% im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und 14,7% im SBR-Arm ein Symptom, respektive eine Nebenwirkung aufweisen, die als Umstellungsindikation zu interpretieren wäre.

   Bei Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF sollte gemäß Fachinformation bei einem Absinken der $eGFR_{CG}$ auf <70 mL/min, ein Absetzen der Therapie in Erwägung gezogen werden, sofern nicht der „potentielle Nutzen dieser Kombination

antiretroviraler Wirkstoffe die möglichen Risiken bei Fortsetzung der Therapie für den jeweiligen Patienten überwiegt“ [94]. Selbst auf Basis der konservativsten Annahme einer renal bedingten Umstellungsindikation für Patienten mit einer $eGFR_{CG}$ <70 mL/min, hätten hier lediglich neun Patienten des EVG/COBI/FTC/TDF-Stratums (1,9%), die auf SBR randomisiert wurden, aufgrund dieses Kriteriums umgestellt werden müssen. Da ein Abfallen der $eGFR_{CG}$ auf <70 mL/min jedoch an sich noch gar keine Umstellungsindikation darstellt, ist davon auszugehen, dass dieser Anteil den Maximalanteil an Patienten darstellt, die aufgrund ihrer $eGFR_{CG}$ eine theoretische Umstellungsindikation aufweisen.

Bei allen anderen Patienten gibt es keinerlei Hinweise auf das Vorliegen einer Umstellungsindikation – ganz im Gegenteil ist vor folgendem Hintergrund davon auszugehen, dass die Patienten sowohl virologisch als auch im Hinblick auf die Verträglichkeit individuell sehr gut behandelt waren: Bei Einschluss in die Studie G292-0109 waren die Patienten virologisch supprimiert und durchschnittlich 2,5 Jahre mit einer unveränderten antiretroviralen Therapie vorbehandelt. Wichtig ist in diesem Kontext auch, dass die Patienten als Studienpatienten regelmäßig monitoriert und engmaschig betreut wurden, sodass Umstellungsindikationen erkannt worden wären. Zusammenfassend muss also bei den hier eingeschlossenen Patienten nicht nur davon ausgegangen werden, dass die Therapie virologisch und immunologisch gut wirksam war, sondern auch, dass die Therapie grundsätzlich sehr gut vertragen wurde und keine Adhärenz-Problematik vorlag. An dieser Stelle sei zudem nochmals darauf hingewiesen, dass bei einer Studie, die die Fortführung der bestehenden Therapie über mindestens 96 Wochen beinhaltet, sicher davon auszugehen ist, dass die Patienten, die eine Umstellungsindikation aufweisen, nicht in diese Studie eingeschlossen werden, da dies medizinisch fragwürdig und ethisch nicht vertretbar wäre.

Damit liegt der Anteil an Patienten mit einer potentiellen Umstellungsindikation im SBR-Arm trotz der konservativen Herangehensweise mit Einschluss der Baseline-Daten bei lediglich maximal 17%[17]; es kann also für deutlich über 80% der Patienten im SBR-Arm davon ausgegangen werden, dass sie zulassungskonform behandelt werden und keine Umstellungsindikation aufweisen.

Die zVT wurde in der Studie G292-0109 somit adäquat umgesetzt und die Studie ist daher geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie, operationalisiert als Fortführung der bestehenden Therapie, bei vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion abzuleiten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag ist aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der HIV-infizierten deutschen Population gegeben. Dies wird durch eine Untersuchung des Robert Koch-Institut (RKI) zur konstanten

[17] Basierend auf der konservativsten Herangehensweise: Alle Patienten, die zu Baseline mindestens ein EFV-assoziiertes Symptom aufwiesen (einschließlich der Patienten, die sich durch das vorliegende Symptom nicht gestört fühlten) plus alle Patienten im STB-Stratum, die zu Baseline eine $eGFR_{CG}$ <70 mL/min aufwiesen.

Geschlechts- und Altersverteilung neu-diagnostizierter HIV-Fälle in Deutschland bestätigt, wonach ca. 81% der neu-diagnostizierten HIV-infizierten Personen männlich sind und die primär betroffene Altersgruppe zwischen 20 und 54 Jahren liegt [95]. In der vorliegenden Studie G292-0109 liegt das Geschlechterverhältnis bei ähnlichen Größenordnungen (männlich: 89,3% im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm, 89,5% im SBR-Arm). Das durchschnittliche Alter der Patienten in der Studie liegt mit 41 Jahren innerhalb des für Deutschland beobachteten von HIV primär betroffenen Altersbereichs. In der HIV-infizierten Population in Deutschland finden sich vor allem, jedoch nicht ausschließlich, Patienten kaukasischer Abstammung. Die Mehrheit der Studienpopulation der im Anwendungsgebiet vorliegenden Studie G292-0109 ist mit 67,2% kaukasischer und 76,7% nicht hispanischer Abstammung. Daher sind die demografischen Merkmale der Studienpopulation im Hinblick auf Geschlecht, Alter und Abstammung auf den deutschen Versorgungskontext deutlich übertragbar.

Die Viruslast der überwiegenden Mehrheit der Studienpopulation (98,1%) lag zu Baseline unterhalb der Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL. Bei einem geringen Anteil der Patienten lag die Viruslast kurzfristig oberhalb von 50 Kopien/mL, was der Definition eines Blips entspricht: Ein Blip ist ein kurzfristiger Wiederanstieg über die Nachweisgrenze und ein häufiges Phänomen unter einer antiretroviralen Therapie. Dass die Studienpopulation der antiretroviral vorbehandelten und unter antiretroviraler Therapie virologisch supprimierten Patienten der in der klinischen Praxis in Deutschland behandelten Population entspricht, bestätigen folgende Daten: Im letzten epidemiologischen Bulletin konstatiert das RKI, dass fast 90% der therapierten Patienten unter der Nachweisgrenze von <50 Kopien/mL liegen [96]. In 2009 wurden Daten aus einer multizentrischen deutschen Kohortenstudie veröffentlicht, in der der Anteil der nicht virologisch supprimierten Patienten mit etwa 10% beziffert wird [97]. Ähnliche Daten zeigen sich in einer deutschen Publikation aus dem Jahr 2014, in der der Anteil der virologisch supprimierten Patienten unter einer initialen antiretroviralen Therapie ebenfalls mit rund 90% angegeben wird [98]. Im deutschen Versorgungskontext stellt die virologische Wirksamkeit den primär relevanten und damit einen bedeutenden Endpunkt dar, da die dauerhafte Absenkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze Leitlinien-gemäß das primäre Therapieziel darstellt [56]. Auch in der EMA-Leitlinie wird dieser Endpunkt als primärer Endpunkt empfohlen, vorzugsweise sollte dieser mittels Snapshot- oder TLOVR-Algorithmus berechnet werden. Als weiterer klinisch entscheidender Verlaufsparameter unter Therapie und zur Prognose dient neben der Viruslast die Kontrolle des immunologischen Status (CD4-Zellzahl) [19]. Hinsichtlich des Parameters CD4-Zellzahl entspricht die Population mit einer durchschnittlichen CD4-Zellzahl von ca. 700 Zellen/µL zu Baseline im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und 689 Zellen/µL zu Baseline im SBR-Arm ebenfalls einer bisher erfolgreich vorbehandelten HIV-infizierten Population, und die Erhebung der CD4-Zellzahl im Therapieverlauf entspricht auch den Forderungen der EMA-Leitlinie, für die die Darstellung der immunologischen Wirksamkeit, d. h. die Veränderung der CD4-Zellzahl, von elementarer Bedeutung ist [4].

Die zuverlässige Einnahme der HIV-Medikation ist gemäß Leitlinien ein wesentlicher Faktor für den Therapieerfolg [56] und die Erhebung der Lebensqualität aus Patientensicht kann die

Zufriedenheit des Patienten mit dem Regime widerspiegeln und eventuell frühzeitig Probleme im Hinblick auf die Adhärenz aufzeigen. Die Erhebung der Lebensqualität in der Studie G292-0109 mittels der Fragebögen EQ-5D–3L und SF-36 kann als übertragbar auf den deutschen Versorgungkontext betrachtet werden.

Insgesamt lässt sich hier feststellen, dass die vorliegende Studienpopulation zum einen der HIV-infizierten deutschen antiretroviral vorbehandelten Bevölkerung entspricht und die Studie zum anderen gemäß deutscher Standards und Methoden zur Behandlung einer HIV-Infektion durchgeführt wurde.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

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 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zbAM

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
G292-0109	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie G292-0109 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Studie. Da in der Studie ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war.

Es wurde eine nach vorherigem Behandlungsregime (EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, oder ATV/Booster+FTC/TDF) stratifizierte Randomisierung im Zuteilungsverhältnis 2:1 durchgeführt. Es waren weder die Patienten noch die Prüfärzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet. Dies führt jedoch nicht zu einem erhöhten

Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Einfluss der fehlenden Verblindung auf ein endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial wird für die einzelnen Endpunkte separat diskutiert.

Es konnten in Studie G292-0109 keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden und es gab auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

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 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM

Studie	Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)	Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L
G292-0109	ja	ja	ja
CD4=Cluster of Differentiation 4, EQ-5D-3L=EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen			

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM

Studie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36	Unerwünschte Ereignisse[a]
G292-0109	ja	ja
[a] Die Endpunkte Mortalität, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, Hospitalisierungen, ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems bzw. ungeplante Besuche beim Spezialisten anhand des Health Utilization Assessments, unerwünschte Ereignisse von Interesse und AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) werden im Weiteren in einem gemeinsamen Abschnitt „Unerwünschte Ereignisse“ dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wird für diese Endpunkte gemeinsam bewertet. AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen		

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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
– 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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.

4.3.1.3.1.1 Virologische Wirksamkeit – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von virologischer Wirksamkeit

Studie	Operationalisierung
G292-0109	Virologische Wirksamkeit wurde mittels Snapshot-Algorithmus gemessen. Die Patienten wurden in die folgenden Kategorien eingeteilt:

Studie	Operationalisierung
	Virologisches Ansprechen Anteil an Patienten mit HIV-1-RNA<50 Kopien/mL im Analysefenster, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden Virologisches Versagen Anteil an Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten: • letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/mL, oder • fehlende HIV-1-RNA-Daten im Analysefenster und Therapieabbruch vor oder im Analysefenster – aufgrund fehlender Wirksamkeit oder – aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/mL • im Zeitraum zwischen der ersten Studienbehandlung und dem Zeitpunkt der letzten HIV-1-RNA-Messung unter Therapie im Analysefenster: Einnahme einer antiretroviralen Behandlung, die nicht die Studienbehandlung ist Keine Daten im Analysefenster Anteil an Patienten, die aus einem der folgenden Gründe keine Messwerte der HIV-1-RNA im Analysefenster aufwiesen: • Therapieabbruch aufgrund UE oder Tod vor oder im Analysefenster (unabhängig vom letzten verfügbaren HIV-1-RNA-Wert) • Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit vor oder im Analysefenster (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <50 Kopien/mL • unter Therapie, aber fehlende Daten im Analysefenster Zusätzlich dazu wird das virologische Ansprechen mit <20 Kopien/mL als Ansprechkriterium dargestellt.
HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, RNA=Ribonukleinsäure, UE=Unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für virologische Wirksamkeit in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
G292-0109	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

ITT=Intention-to-treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Virologische Wirksamkeit, erfasst über das virologische Ansprechen, war in der Studie definiert als Absinken der HIV-1-RNA-Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL. Dabei wurde in der Studie G292-0109 der FDA Snapshot-Algorithmus als primärer Analyse-Algorithmus gewählt. Dazu wurde das Analysefenster zu Woche 48 definiert als Zeitraum von Tag 294 bis inklusive Tag 377.

Die Patienten wurden nach den folgenden Kriterien als virologische Ansprecher, virologische Versager oder Patienten, die keine Daten im Analysefenster aufweisen, eingestuft:

Patienten wurden als **virologische Ansprecher** gemäß Snapshot definiert, wenn deren letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert bei <50 Kopien/mL lag, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden.

Als **virologische Versager** wurden Patienten wie folgt definiert:

- letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/mL, oder
- fehlende HIV-1-RNA-Daten im Analysefenster und Therapieabbruch vor oder im Analysefenster
  - aufgrund fehlender Wirksamkeit oder
  - aus anderen Gründen als aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/mL
- im Zeitraum zwischen der ersten Studienbehandlung und dem Zeitpunkt der letzten HIV-1-RNA-Messung unter Therapie im Analysefenster: Einnahme einer antiretroviralen Behandlung, die nicht die Studienbehandlung ist

In die Kategorie **„Keine virologischen Daten im Analysefenster“** wurden Patienten eingeordnet, die aus folgenden Gründen keine HIV-1-RNA-Werte im Analysefenster in Behandlung aufwiesen:

- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Tod vor oder im Analysefenster (unabhängig vom letzten verfügbaren HIV-1-RNA-Wert)
- Therapieabbruch aus anderen Gründen als aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Tod oder fehlender Wirksamkeit vor oder im Analysefenster (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <50 Kopien/mL
- unter Therapie, aber fehlende Daten im Analysefenster

Das interessierende Kriterium in der vorliegenden Nutzenbewertung ist das virologische Ansprechen.

Im Zuge der Entwicklung immer sensitiverer und genauerer Tests zum Nachweis der Viruslast im Blut von HIV-Infizierten, besteht die Möglichkeit, eine noch wesentlich geringere Viruslast als <50 Kopien/mL sicher nachzuweisen. Aus diesem Grund wird zusätzlich das Responsekriterium „HIV-1-RNA <20 Kopien/mL“ dargestellt. Da diese Definition jedoch noch keinen Eingang in die aktuellen Leitlinien von Fachgesellschaften und EMA gefunden hat, stellt „HIV-1-RNA <50 Kopien/mL“ das primär relevante Responsekriterium dar.

Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht möglich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <50 Kopien/mL) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, ITT-Population, Woche 48)

Endpunkt	**EVG/C/F/TAF**		**SBR**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Virologisches Ansprechen	959	932 (97,2)	477	444 (93,1)	2,57 [1,52; 4,32], 0,0004 1,04 [1,02; 1,07], 0,0016 0,04 [0,02; 0,07], 0,0013[a]

[a] RD [95%-KI] basierend auf MH-Anteilen, adjustiert für vorheriges Behandlungsregime (in %): 4,1 [1,6; 6,7].

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MH=Mantel-Haenszel, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid

Zu Woche 48 der Behandlung zeigte ein höherer Anteil EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten (97,2%) ein virologisches Ansprechen (<50 Kopien/mL) als im SBR-Arm (93,1%). Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist dabei statistisch signifikant zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 2,57 [1,52; 4,32], p=0,0004). Zu Woche 48 konnte sowohl die Nichtunterlegenheit zur 12%-Grenze als auch die Überlegenheit von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber SBR gezeigt werden (RD [95%-KI] in %: 4,1 [1,6; 6,7]).

Tabelle 4-25: Ergebnisse für virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <20 Kopien/mL) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, ITT-Population, Woche 48)

Endpunkt	**EVG/C/F/TAF**		**SBR**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Virologisches Ansprechen	959	897 (93,5)	477	431 (90,4)	1,54 [1,04; 2,30], 0,0325 1,04 [1,00; 1,07], 0,0444 0,03 [0,00; 0,06], 0,0426

EVG=Elvitegravir, C=Cobicistat, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid

Zu Woche 48 der Behandlung zeigte ein höherer Anteil EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten (93,5%) ein virologisches Ansprechen (<20 Kopien/mL) als im SBR-Arm (90,4%). Auch hier

besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 1,54 [1,04; 2,30], p=0,0325).

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Patienten vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

Gemäß der Leitlinien-Empfehlungen der Deutsch-Österreichischen AIDS-Gesellschaft ist das primäre Ziel einer antiretroviralen Therapie die dauerhafte Senkung der Viruslast auf <50 Kopien/mL, um nicht nur Mortalität und Morbidität zu vermindern, sondern auch mögliche Resistenzentwicklungen und konsekutives Therapieversagen nachhaltig zu verhindern [56]. Bei antiretroviral vorbehandelten und virologisch supprimierten Patienten gilt es somit, die Viruslast dauerhaft auf <50 Kopien/mL zu halten. Wie auch bereits durch den G-BA und das IQWiG festgestellt, ist die Bedeutung der Viruslast als Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich unbestritten, und der primäre Endpunkt virologisches Ansprechen wird als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/ Tod“ eingeschätzt [13]. Die Erhebung der virologischen Wirksamkeit unterliegt keiner subjektiven Interpretation und die Ergebnisse für diesen Endpunkt sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die eingeschlossene vorbehandelte Population entspricht hinsichtlich des Grades der virologischen Suppression der deutschen Versorgungsrealität.

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.

4.3.1.3.1.2 Immunologische Wirksamkeit – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von immunologischer Wirksamkeit

Studie	Operationalisierung
G292-0109	Mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl ab Baseline bis Woche 48
CD4=Cluster of Differentiation 4	

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für immunologische Wirksamkeit in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
G292-0109	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT=Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt ist operationalisiert als Veränderung der mittleren CD4-Zellzahl zwischen Baseline und Woche 48.

Der Nichtberücksichtigungsanteil zu Woche 48 beträgt 2,3% im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und 5,9% im SBR-Arm.

Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt. Als Sensitivitätsanalyse werden hier auch die beobachteten Daten (Observed-Auswertung) dargestellt.

Insbesondere zu Beginn einer antiretroviralen Therapie ist dieser Endpunkt hoch patientenrelevant, weil eine größere Dynamik im Anstieg der CD4-Zellzahl eine raschere Rekonstitution des Immunsystems impliziert, und so bei den Patienten mit einem schlechten Immunstatus der für die Entwicklung AIDS-definierender Erkrankungen relevante, niedrige CD4-Zellbereich rascher verlassen wird. Hier wird somit auch dem früheren Zeitpunkt zu Woche 48 eine besondere Relevanz zugemessen. Da kürzlich in der START-Studie gezeigt werden konnte, dass auch ein Therapiebeginn über 350 Zellen/µL, respektive noch höheren CD4-Zellzahlen Vorteile beim klinischen Outcome zeigt [22], ist die Dynamik der Anstiegs

mittlerweile generell, das heißt auch unabhängig vom Ausgangswert, patientenrelevant. Bei vorbehandelten Patienten ist der Beibehalt eines guten Immunstatus, respektive die Verbesserung eines suboptimalen Immunstatus als patientenrelevant anzusehen.

Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Allerdings ist eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei diesem Endpunkt nicht möglich. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, ITT-Population, Woche 48)

Analyse Gruppe	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
LOCF-Imputation					
EVG/C/F/TAF	959	701 (261,8)	958	34 (164,5)	11,00 [-6,61; 28,61], 0,2209
SBR	477	689 (248,0)	476	23 (158,1)	
Observed-Auswertung					
EVG/C/F/TAF	959	701 (261,8)	937	35 (164,6)	11,00 [-6,88; 28,88], 0,2278
SBR	477	689 (248,0)	449	24 (156,1)	

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, LOCF=Last Observation Carried Forward, MW=Mittelwert, MD=Mittelwertdifferenz, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid

Zu Woche 48 zeigte sich hinsichtlich der Veränderung der CD4-Zellzahl mittels LOCF-Imputation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 11,00 [-6,61; 28,61], p=0,2209). Dies bestätigt auch die Observed-Auswertung (MD [95%-KI]: 11,00 [-6,88; 28,88], p=0,2278).

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Patienten vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

Die absolute CD4-Zellzahl ist das Surrogat für den immunologischen Status und eine Veränderung der CD4-Zellzahl unter Therapie zeigt das immunologische Ansprechen. Neben dem virologischen Ansprechen, erfasst durch die Viruslast, sollte als weiterer klinisch entscheidender Verlaufsparameter auch immer die CD4-Zellzahl untersucht und bewertet werden [4, 19]. Die Erhebung der immunologischen Wirksamkeit unterliegt keiner subjektiven Interpretation und die Ergebnisse für diesen Endpunkt sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von gesundbezogener Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L

Studie	Operationalisierung
G292-0109	<u>EQ-5D-3L Index-Score:</u> Mittlere Veränderung ab Baseline bis Woche 48 Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung oder Verschlechterung um MID (0,07) oder ohne klinisch relevante Veränderung <u>EQ-5D-3L VAS-Score:</u> Mittlere Veränderung ab Baseline bis Woche 48

EQ-5D-3L=EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen, MID=Minimal Important Difference, VAS=Visuelle Analogskala

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
G292-0109	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT=Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der EQ-5D-3L ist ein patientenberichteter Fragebogen, der von den Patienten zu Baseline, alle 24 Wochen und zur abschließenden Visite bei Studienabbruch selbstständig ausgefüllt wurde. Der Fragebogen besteht aus einem deskriptiven Teil, der die folgenden fünf Dimensionen enthält:

- Mobilität
- Selbstversorgung
- Gewöhnliche Aktivitäten
- Schmerz/ Unwohlsein
- Angst/ Depression

Für jede Dimension gab der Patient in einem Einzelscore an, ob er keine Probleme (1), einige Probleme (2) oder extreme Probleme (3) hat. Aus den Antworten auf die fünf Fragen wurde gemäß einer standardisierten Berechnung ein einzelner Index-Score ermittelt. Bei Fehlen eines Einzelscores wurde der Index-Score auf „Fehlend“ gesetzt. Eine Zunahme des Index-Score stellt eine Verbesserung des Gesundheitsstatus dar.

Es wurde außerdem eine Responderanalyse hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitsstatus für den beschriebenen EQ-5D-3L Index-Score durchgeführt: Dabei zählte ein Patient als Responder, wenn die Veränderung des Index-Score ab Baseline bei ≥0,07 lag. Keine Veränderung lag vor, wenn sich der Index-Score ab Baseline um >-0,07 und <0,07 veränderte, und als Verschlechterung wurde eine Veränderung des Index-Score ab Baseline

um ≤-0,07 eingestuft. Eine Veränderung um 0,07 entspricht der Minimal Important Difference (MID) [99].

Der EQ-5D-3L umfasst zudem eine VAS, in der die Patienten auf einer vertikalen Skala ihren Gesundheitsstatus von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitsstatus) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitsstatus) einschätzen. Eine Zunahme des VAS-Score stellt somit eine Verbesserung des Gesundheitsstatus dar.

Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Da dies eine offene Studie ist, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnten nicht identifiziert werden. Auch sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen, bestehen nicht. Die Nichtberücksichtigungsanteile zu Woche 48 liegen in der Responderanalyse bei 5,2% im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und bei 7,8% im SBR-Arm. In der Analyse der EQ-5D VAS liegt der Nichtberücksichtigungsanteil höher (8,7% vs. 11,1%). Da jedoch primär die Responderanalyse zur Zusatznutzenbewertung herangezogen wird, hat dies keinen Einfluss auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Da eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch bewertet.

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 4-31: Ergebnisse für die Responderanalyse des EQ-5D-3L Index-Score aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)

Responsekategorie	**EVG/C/F/TAF**		**SBR**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Verbesserung (um ≥0,07)	909	154 (16,9)	440	70 (15,9)	1,08 [0,79; 1,47], 0,6328 1,06 [0,82; 1,38], 0,6336 0,01 [-0,03; 0,05], 0,6298
Keine Veränderung (um >-0,07 bis <0,07)	909	571 (62,8)	440	261 (59,3)	1,16 [0,92; 1,46], 0,2155 1,06 [0,97; 1,16], 0,2229 0,03 [-0,02; 0,09], 0,2177
Verschlechterung (um ≤-0,07)	909	184 (20,2)	440	109 (24,8)	0,77 [0,59; 1,01], 0,0589 0,82 [0,66; 1,01], 0,0567 -0,05 [-0,09; 0,00], 0,0646

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, RD=Risikodifferenz, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid

Die Responderanalyse zum EQ-5D-3L Index-Score zeigt zwar einen leichten numerischen Vorteil für EVG/COBI/FTC/TAF – und zwar sowohl hinsichtlich der Verbesserung als auch der Verschlechterung -, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht jedoch nicht. Dies gilt sowohl für den Anteil an Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (OR [95%-KI]: 1,08 [0,79; 1,47], p=0,6328), ohne klinisch relevante Veränderung (OR [95%-KI]: 1,16 [0,92; 1,46], p=0,2155) und mit klinisch relevanter Verschlechterung (OR [95%-KI]: 0,77 [0,59; 1,01], p=0,0589) des Index-Score.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Veränderung des EQ-5D-3L Index-Score aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)

Gruppe	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF	941	0,906 (0,1543)	909	-0,014 (0,1632)	0,02 [0,00; 0,03], 0,0945
SBR	467	0,911 (0,1438)	440	-0,030 (0,1655)	

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid

Die Analyse der Veränderung des Index-Score zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,02 [0,00; 0,03], p=0,0945).

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Veränderung der EQ-5D-3L VAS aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)

Gruppe	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
EVG/C/F/TAF	926	87,9 (12,62)	876	-0,5 (12,38)	-0,80 [-2,46; 0,86], 0,3445
SBR	461	87,4 (13,81)	424	0,3 (15,15)	

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, ,KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid

Die Analyse zur Veränderung der EQ-5D-3L VAS zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -0,80 [-2,46; 0,86], p=0,3445).

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Patienten vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

Der EQ-5D dient der Beschreibung und Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus Patientensicht [32, 33]. Der generische EQ-5D Fragebogen ist ein allgemein anerkanntes, verlässliches und validiertes Messinstrument und zeigt gute Evidenz zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [34, 35]. Das grundsätzliche Ziel der antiretroviralen Therapie ist, durch die Hemmung der HIV-Replikation und dauerhafte Suppression der Viruslast infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine immunologische Rekonstitution zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren. Dabei ist die zuverlässige Einnahme der Medikation wesentlich für den Therapieerfolg [56]. Die Erhebung der Lebensqualität aus Patientensicht kann die

Zufriedenheit des Patienten mit dem Regime widerspiegeln und eventuell frühzeitig Probleme im Hinblick auf die Adhärenz aufzeigen. Die Ergebnisse für diesen Endpunkt sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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.

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36

Studie	Operationalisierung
G292-0109	- Mittlere Veränderung des körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36 ab Baseline bis Woche 48 - Mittlere Veränderung des mentalen Summenscore (MCS) des SF-36 ab Baseline bis Woche 48 - Mittlere Veränderung der Subskalen des SF-36 von Baseline bis Woche 48: o Körperliche Funktionsfähigkeit o Körperliche Rollenfunktion o Körperliche Schmerzen o Allgemeine Gesundheitswahrnehmung o Vitalität o Soziale Funktionsfähigkeit o Emotionale Rollenfunktion o Psychisches Wohlbefinden
MCS=Mentaler Summenscore, PCS=Körperlicher Summenscore, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen	

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
G292-0109	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT=Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der SF-36 ist ein patientenberichteter Fragebogen, den die Patienten zu Baseline, alle 24 Wochen und zur abschließenden Visite bei Therapieabbruch selbstständig ausfüllten. Er umfasst die folgenden acht Domänen:

- Körperliche Funktionsfähigkeit
- Körperliche Rollenfunktion
- Körperliche Schmerzen
- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
- Vitalität
- Soziale Funktionsfähigkeit
- Emotionale Rollenfunktion
- Psychisches Wohlbefinden

Außerdem werden aus den acht Domänen zusätzlich ein mentaler Summenscore (MCS) basierend auf den Domänen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden und ein körperlicher Summenscore (PCS) basierend auf den Domänen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung berechnet. Die einzelnen Scores und die Summenscores reichen jeweils von 0 bis 100, ein höherer Score entspricht dabei einem besseren Gesundheitsstatus. Fehlten Angaben, wurden diese durch patientenindividuelle Schätzungen ersetzt, sofern der Patient mindestens die Hälfte der Items beantwortet hat.

Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt; die Nichtberücksichtigungsanteile liegen zwischen 4,1% und 5,4% im EVG/COBI/FTC/TAF-

Arm und zwischen 6,7% und 7,8% im SBR-Arm. Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor. Da eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)

Domäne/Score Gruppe	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
PCS					
EVG/C/F/TAF	932	55,1 (6,55)	907	-0,5 (5,88)	0,00 [-0,74; 0,74], 1,0000
SBR	466	55,1 (6,61)	440	-0,5 (6,84)	
MCS					
EVG/C/F/TAF	932	51,0 (9,84)	907	-0,2 (9,01)	1,50 [0,45; 2,55], 0,0049
SBR	466	51,2 (10,49)	440	-1,7 (9,26)	SMD: 0,16 [0,05; 0,28]
Körperliche Funktionsfähigkeit					
EVG/C/F/TAF	936	92,1 (17,59)	913	-0,2 (16,95)	-0,20 [-2,26; 1,86], 0,8487
SBR	468	91,3 (19,09)	444	0 (18,67)	
Körperliche Schmerzen					
EVG/C/F/TAF	939	84,8 (20,11)	915	-2,2 (20,32)	1,20 [-1,15; 3,55], 0,3176
SBR	468	85,9 (18,94)	443	-3,4 (20,95)	
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung					
EVG/C/F/TAF	937	78,8 (16,79)	913	-1,1 (14,71)	1,30 [-0,41; 3,01], 0,1351
SBR	469	79,9 (16,25)	445	-2,4 (15,21)	
Körperliche Rollenfunktion					
EVG/C/F/TAF	943	90,4 (18,22)	920	-1,1 (18,72)	0,30 [-2,13; 2,73], 0,8087
SBR	468	89,7 (19,43)	444	-1,4 (22,64)	
Emotionale Rollenfunktion					
EVG/C/F/TAF	943	88,5 (19,45)	920	0,1 (20,14)	2,00 [-0,39; 4,39], 0,1007
SBR	468	88,7 (20,64)	444	-1,9 (21,53)	
Soziale Funktionsfähigkeit					
EVG/C/F/TAF	942	87,1 (19,52)	919	-0,7 (20,13)	2,00 [-0,37; 4,37], 0,0987
SBR	469	87,7 (19,8)	445	-2,7 (21,37)	

Domäne/Score Gruppe	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
Psychisches Wohlbefinden					
EVG/C/F/TAF	940	78,0 (16,94)	915	-1 (15,65)	1,90 [0,10; 3,70], 0,0389
SBR	469	78,4 (17,53)	444	-2,9 (16,03)	SMD: 0,12 [0,01; 0,23]
Vitalität					
EVG/C/F/TAF	941	70,5 (18,67)	917	-0,9 (16,65)	3,10 [1,12; 5,08], 0,0021
SBR	469	71,0 (19,54)	444	-4 (17,8)	SMD: 0,18 [0,07; 0,30]

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MCS=Mentaler Summenscore, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, PCS=Körperlicher Summenscore, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid

Hinsichtlich des psychischen Wohlbefindens (MD [95%-KI]: 1,90 [0,10; 3,70], p=0,0389; SMD [95%-KI]: 0,12 [0,01; 0,23]) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF, und auch hinsichtlich des Items Vitalität zeigt sich ein zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF ausgeprägter statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 3,10 [1,12; 5,08], p=0,0021; SMD [95%-KI]: 0,18 [0,07; 0,30]). Dieser Vorteil der EVG/COBI/FTC/TAF-Behandlung spiegelt sich entsprechend auch im MCS wider, der einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF zeigt (MD [95%-KI]: 1,50 [0,45; 2,55], p=0,0049; SMD [95%-KI]: 0,16 [0,05; 0,28]). Der Vorteil der Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF ist jedoch für keines der signifikanten Einzelitems oder den MCS klinisch relevant anhand der SMD (Untergrenze des 95%-KI der SMD jeweils <0,20). Für alle weiteren Items zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Patienten vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

Der SF-36 Fragebogen wurde entwickelt, um in diversen Populationen die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erfassen. Der Fragebogen gibt direkt das subjektive Befinden hinsichtlich des physischen und psychischen Wohlbefindens wieder [36, 37]. Das grundsätzliche Ziel der antiretroviralen Therapie ist, durch die Hemmung der HIV-Replikation und dauerhafte Suppression der Viruslast infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine immunologische Rekonstitution zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren. Dabei ist die zuverlässige Einnahme der Medikation wesentlich für den Therapieerfolg [56]. Die Erhebung der Lebensqualität aus Patientensicht kann die Zufriedenheit des Patienten mit dem Regime widerspiegeln und eventuell frühzeitig Probleme im Hinblick auf die Adhärenz aufzeigen. Die Ergebnisse für diesen Endpunkt sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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.

4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
G292-0109	Anteil Patienten, mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis + 30 Tage. Folgende Ereignisse waren von Interesse: • Mortalität • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Erkrankungen des Nervensystems (SOC) • Psychiatrische Erkrankungen (SOC) • Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) • Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) • Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) o Insbesondere Nierenversagen und -funktionsstörung (HLT) • Augenerkrankungen (SOC) • Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) • Osteopenie (PT)

Studie	Operationalisierung
	• Osteoporose (PT) • Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) <u>Health Utilization Assessment</u> Anteil Patienten mit mindestens • einer Hospitalisierung • einem ungeplanten Arztbesuch aufgrund eines gesundheitlichen Problems • einem ungeplanten Besuch beim Spezialisten ab Baseline bis Woche 48
AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, EMA=European Medicines Agency, HLGT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, PT=Preferred Term, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse	

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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
G292-0109	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT=Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie mittels standardisierter MedDRA-Kodierung untersucht. Relevant ist jeweils der Anteil an Patienten, die mindestens ein Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis + 30 Tage aufwiesen. Folgende Ereignisse sind hier von Interesse.

- Mortalität
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
- Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)
- Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
  - insbesondere Nierenversagen und –funktionsstörung (High Level Term [HLT])
- Augenerkrankungen (SOC)
- Knochenfrakturen (HLGT&Standardisierte MedDRA Queries [SMQ])
- Osteopenie (Preferred Term [PT])
- Osteoporose (PT)
- Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) Ereignisse (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

Knochenfrakturen wurden basierend auf dem HLGT für Knochenfrakturen und dem SMQ für Osteopenie/ Osteoporose definiert.

Zur Graduierung der Grad 3-4 Ereignisse wurde die „Gilead Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“ anstelle der „Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events” verwendet [100]. Die Unterschiede zwischen beiden Skalen sind marginal und betreffen ausschließlich vereinzelte Laborparameter. Der Hintergrund für die Änderungen ist im Wesentlichen rein technischer Natur (Umrechnung von Einheiten, unterschiedliche Normbereiche der Test-Kits). Da es sich um eine Zulassungsstudie handelt, ist die Verwendung der Skala entsprechend mit den Zulassungsbehörden abgestimmt. Da Laborparameter im Dossier nicht berichtet und klinische Parameter identisch zur üblichen Division of AIDS-Skala erhoben wurden, hat die Verwendung der Gilead Grading Skala keinerlei Einfluss auf die hier vorgelegten Ergebnisse.

Die Bewertung der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) sollte patientenindividuell, differenziert und nach strengen Kriterien erfolgen. Basis zur Relevanz dieser Kriterien bildet einerseits die Liste des CDC und andererseits die Leitlinien der EMA. Diese empfehlen, dass das Ereignis „CD4-Zellzahl <200 Zellen/µL“ nicht als CDC Klasse C Ereignis eingestuft werden sollte. Zudem sind insbesondere die Ereignisse, die in den ersten Wochen und Monaten nach Behandlungsbeginn auftreten, nicht notwendigerweise auf die Behandlung zurückzuführen, sondern können die Folge eines IRIS, und somit die Folge der an sich erwünschten guten immunologischen Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie sein [4, 60]; dies bestätigt auch der G-BA [61]. Entsprechend ist die Differenzierung zwischen

IRIS-assoziierten AIDS-definierenden Ereignissen als Indikator für eine erfolgreiche antiretrovirale Therapie [59] und tatsächlichen neuen AIDS-definierenden Ereignissen aufgrund der Immunschwäche für die Bewertung dieses Endpunkts essentiell.

Vor diesem Hintergrund wurden AIDS-definierende Ereignisse der CDC Klasse C berücksichtigt, wenn sie während der Studie auftraten und gemäß der Definition des CDC sowie der Leitlinien der EMA tatsächlich als solche zu definieren waren. Ein IRIS tritt in den ersten Wochen und Monaten nach Therapiebeginn auf und ist durch die lange Vorbehandlung in der Studie G292-0109 nicht in Betracht zu ziehen. Berücksichtigt wurden also Ereignisse, wenn keines der folgenden Kriterien zutraf:

- Das Ereignis ist: CD4-Zellzahl <200 Zellen/µL
- Beginn des Ereignisses vor Studienbeginn[18] oder nach Studienabbruch des Patienten

Im Rahmen des Health Utilization Assessment wurden die Patienten zu Baseline, jeder darauffolgenden Visite (auch ungeplante) und zur abschließenden Visite bei Studienabbruch zu der Anzahl an Hospitalisierungen, ungeplanten Arztbesuchen aufgrund gesundheitlicher Probleme und ungeplanten Besuchen beim Spezialisten befragt. Die Antworten wurden dichotomisiert in „ja“ (Anzahl Hospitalisierungen oder ungeplante Besuche beim Arzt oder Spezialisten >1) und „nein“ (keine Hospitalisierungen oder ungeplanten Besuche beim Arzt oder Spezialisten). Hier wird somit der Anteil der Patienten betrachtet, der zwischen Baseline und Woche 48 mindestens eine Hospitalisierung, einen ungeplanten Arztbesuch aufgrund eines gesundheitlichen Problems bzw. einen ungeplanten Besuch beim Spezialisten hatte.

Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige Aspekte können nicht identifiziert werden.

Da eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch bewertet.

[18] Studienbeginn GS-US-292-0109: 27. März 2013 (Screening des ersten Patienten)

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 4-39: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)

Endpunkt	**EVG/C/F/TAF**		**SBR**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
Mortalität	959	4 (0,4)	477	0	POR: 4,48 [0,56; 36,00], 0,1580 4,50 [0,24; 83,71], 0,3135 4,48 [0,24; 83,06], 0,3140 0,00 [0,00; 0,01], 0,1161
Gesamtrate UE	959	828 (86,3)	477	399 (83,6)	1,24 [0,91; 1,68], 0,1736 1,03 [0,98; 1,08], 0,1864 0,03 [-0,01; 0,07], 0,1835
SUE	959	65 (6,8)	477	35 (7,3)	0,92 [0,60; 1,41], 0,6948 0,92 [0,62; 1,37], 0,6946 -0,01 [-0,03; 0,02], 0,6983
UE Grad 3-4	959	84 (8,8)	477	54 (11,3)	0,75 [0,52; 1,08], 0,1218 0,77 [0,56; 1,07], 0,1204 -0,03 [-0,06; 0,01], 0,1350
Therapieabbrüche aufgrund UE	959	9 (0,9)	477	12 (2,5)	POR: 0,33 [0,13; 0,84], 0,0191 0,37 [0,15; 0,88], 0,0242 0,37 [0,16; 0,88], 0,0242 -0,02 [-0,03; 0,00], 0,0436
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	959	199 (20,8)	477	60 (12,6)	1,82 [1,33; 2,49], 0,0002 1,65 [1,26; 2,15], 0,0002 0,08 [0,04; 0,12]; <0,0001
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	959	161 (16,8)	477	94 (19,7)	0,82 [0,62; 1,09], 0,1733 0,85 [0,68; 1,07], 0,1711 -0,03 [-0,07; 0,01], 0,1817
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	959	166 (17,3)	477	75 (15,7)	1,12 [0,83; 1,51], 0,4488 1,10 [0,86; 1,41], 0,4504 0,02 [-0,02; 0,06], 0,4427
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)	959	312 (32,5)	477	136 (28,5)	1,21 [0,95; 1,54], 0,1215 1,14 [0,96; 1,35], 0,1255 0,04 [-0,01; 0,09], 0,1164
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	959	71 (7,4)	477	34 (7,1)	1,04 [0,68; 1,59], 0,8501 1,04 [0,70; 1,54], 0,8502 0,00 [-0,03; 0,03], 0,8492

Endpunkt	EVG/C/F/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)	959	6 (0,6)	477	4 (0,8)	POR: 0,74 [0,20; 2,75], 0,6478 0,74 [0,21; 2,65], 0,6488 0,75 [0,21; 2,63], 0,6488 0,00 [-0,01; 0,01], 0,6633
Augenerkrankungen (SOC)	959	64 (6,7)	477	25 (5,2)	1,29 [0,80; 2,08], 0,2901 1,27 [0,81; 2,00], 0,2916 0,01 [-0,01; 0,04], 0,2706
Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)	959	20 (2,1)	477	8 (1,7)	1,25 [0,55; 2,86], 0,5988 1,24 [0,55; 2,80], 0,5991 0,00 [-0,01; 0,02], 0,5848
Osteopenie (PT)	959	56 (5,8)	477	22 (4,6)	1,28 [0,77; 2,13], 0,3349 1,27 [0,78; 2,05], 0,3361 0,01 [-0,01; 0,04], 0,3156
Osteoporose (PT)	959	24 (2,5)	477	14 (2,9)	0,85 [0,44; 1,66], 0,6310 0,85 [0,45; 1,63], 0,6308 0,00 [-0,02; 0,01], 0,6394
Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)	959	15 (1,6)	477	5 (1,05)	1,50 [0,54; 4,15], 0,4351 1,49 [0,55; 4,08], 0,4356 0,01 [-0,01; 0,02], 0,4014

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, C=Cobicistat, EMA=European Medicines Agency, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, HLGT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TAF=Tenofoviralafenamid, UE=Unerwünschtes Ereignis

Mortalität

Bis Woche 48 sind vier (0,4%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und kein SBR-Patient verstorben; keiner der Todesfälle wurde vom jeweiligen Prüfarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (POR [95%-KI]: 4,48 [0,56; 36,00], p=0,1580).

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

828 (86,3%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 399 (83,6%) SBR-Patienten hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Auch hier besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,24 [0,91; 1,68], p=0,1736).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 65 (6,8%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und bei 35 (7,3%) SBR-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,92 [0,60; 1,41], p=0,6948).

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Bei 84 (8,8%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 54 (11,3%) SBR-Patienten traten unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 0,75 [0,52; 1,08], p=0,1218).

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Bis Woche 48 haben neun (0,9%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und zwölf (2,5%) SBR-Patienten die Behandlung vorzeitig aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,33 [0,13; 0,84], p=0,0191). Dieses Ergebnis zeigt sich konsistent über alle Effektschätzer (POR, OR und RR) hinweg. Aus diesem Grund wird das POR für die Zusatznutzenableitung herangezogen.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Bei 199 (20,8%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm traten bis Woche 48 Erkrankungen des Nervensystems (SOC) auf. Im SBR-Arm war dies bei 60 (12,6%) Patienten der Fall. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 1,82 [1,33; 2,49], p=0,0002).

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten bei 161 (16,8%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und bei 94 (19,7%) Patienten im SBR-Arm auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 0,82 [0,62; 1,09], p=0,1733).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

166 (17,3%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 75 (15,7%) SBR-Patienten wiesen bis Woche 48 Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) auf. Auch hier besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,12 [0,83; 1,51], p=0,4488).

Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)

Bis Woche 48 traten bei 312 (32,5%) EVG/COBI/FTC/TAF- und 136 (28,5%) SBR-Patienten gastrointestinale Erkrankungen (SOC) auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,21 [0,95; 1,54], p=0,1215).

Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (SOC)

Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (SOC) traten bis Woche 48 bei 71 (7,4%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 34 (7,1%) SBR-Patienten auf. Ein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 1,04 [0,68; 1,59], p=0,8501).

Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)

Es traten bis Woche 48 bei sechs (0,6%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und bei vier (0,8%) SBR-Patienten Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT) auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht auch hier nicht (POR [95%-KI]: 0,74 [0,20; 2,75], p=0,6478).

Augenerkrankungen (SOC)

Bei 64 (6,7%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und bei 25 (5,2%) SBR-Patienten traten Augenerkrankungen (SOC) auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 1,29 [0,80; 2,08], p=0,2901).

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) traten bis Woche 48 bei 20 (2,1%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und acht (1,7%) SBR-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,25 [0,55; 2,86], p=0,5988).

Osteopenie (PT)

Bei 56 (5,8%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 22 (4,6%) SBR-Patienten traten Osteopenien (PT) auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 1,28 [0,77; 2,13], p=0,3349).

Osteoporose (PT)

Bei 24 (2,5%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 14 (2,9%) SBR-Patienten traten bis Woche 48 Osteoporosen (PT) auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,85 [0,44; 1,66], p=0,6310).

AIDS-definierende unerwünschte Ereignisse (CDC Klasse C)

AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) wurden formal bei 16 (1,7%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und bei neun (1,9%) Patienten im SBR-Arm erfasst[19].

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausgeführt, gehört zu einer validen Bewertung der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) immer eine differenzierte Beurteilung und Bewertung der Einzeldiagnosen und der individuellen Patientenanamnese sowie die für valide Resultate notwendigen Baseline- und Endpunkt-Ascertainments. Vor diesem Hintergrund werden die Patienten, bei denen in der Studie G292-0109 AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) diagnostiziert wurden, in Tabelle 4-40 mit Diagnose, Erkrankungszeitpunkt und Erkrankungsende (jeweils beschrieben als Tag unter Studienmedikation; ist kein Ende angegeben, so fehlt diese Angabe oder dauert das Ereignis fort) sowie Schweregrad beschrieben. Der Übersichtlichkeit halber sind die zu berücksichtigenden Ereignisse fett gedruckt; die Ereignisse, die gemäß der angelegten Definition aufgrund von

Erkrankungsdauer oder Erkrankungszeitpunkt nicht zu berücksichtigen sind, sind kursiv markiert.

Tabelle 4-40: AIDS-definierende Erkrankungen in Studie G292-0109 (Woche 48)[19]

Patient-ID	Behandlung	Diagnose	Erkrankungs-zeitpunkt	Erkrankungs-ende	Schwere-grad
EVG/C/F/TAF					
1236-6462	**EVG/C/F/TAF**	**Herpes simplex-Infektion**	**15**	**-**	**1**
0352-6400	**EVG/C/F/TAF**	**Herpes simplex-Infektion**	**69**	**-**	**1**
0698-6335	**EVG/C/F/TAF**	**Herpes simplex-Infektion**	**84**	**-**	**1**
0986-7083	**EVG/C/F/TAF**	**Herpes simplex-Infektion**	**84**	**169**	**1**
1668-6376	**EVG/C/F/TAF**	**Herpes simplex-Infektion**	**92**	**-**	**2**
0364-6912	**EVG/C/F/TAF**	**Herpes simplex-Infektion**	**112**	**-**	**1**
1965-6464	**EVG/C/F/TAF**	**Herpes simplex-Infektion**	**168**	**-**	**1**
1645-6772	**EVG/C/F/TAF**	**Herpes simplex-Infektion**	**215**	**-**	**2**
0698-6652	**EVG/C/F/TAF**	**Herpes simplex-Infektion**	**222**	**-**	**2**
1537-6878	**EVG/C/F/TAF**	**Cytomegalovirus-Kolitis**	**245**	**320**	**3**
0559-7142	**EVG/C/F/TAF**	**Herpes simplex-Infektion**	**253**	**-**	**2**
4143-7251	**EVG/C/F/TAF**	**Herpes simplex-Infektion**	**259**	**-**	**2**
1537-6245	**EVG/C/F/TAF**	**Kaposi-Sarkom**	**371**	**-**	**2**
6046-6941	**EVG/C/F/TAF**	**Pneumonie**	**399**	**410**	**2**
2728-6078	**EVG/C/F/TAF**	**Ungewünschter Gewichtsverlust**	**412**	**-**	**1**
1549-6341	*EVG/C/F/TAF*	*Herpes simplex-Infektion*	*502*	*508*	*1*
SBR					
1966-6198	**SBR**	**Herpes simplex-Infektion**	**29**	**-**	**1**
0754-6135	**SBR**	**Herpes simplex-Infektion**	**52**	**-**	**1**
3673-6633	**SBR**	**Herpes simplex-Infektion**	**57**	**-**	**1**
3027-6958	*SBR*	*Herpes simplex-Infektion*	*162*	*176*	*1*
4735-6907	**SBR**	**Herpes simplex-Infektion**	**169**	**-**	**2**

[19] Die in den Ausgangsstudien, und damit vor Beginn der Studie G292-0109 aufgetretenen Ereignisse wurden nicht berücksichtigt und werden entsprechend hier nicht aufgeführt; desgleichen zwei fälschlicherweise unter den Aids-definierenden Ereignissen (CDC Klasse C) im Listing 20 gelistete Morbus Hodgkin-Diagnosen, da diese keine AIDS-definierenden Ereignisse darstellen (Patienten 5490-6622 und 1154-7424; bei Patient 5490-6622 wurde das Morbus Hodgkin zudem erst 56 Tage nach Abbruch der Studie gestellt).

Patient-ID	Behandlung	Diagnose	Erkrankungs-zeitpunkt	Erkrankungs-ende	Schwere-grad
2822-7174	**SBR**	**Gewichtsverlust**	**251**	**-**	**2**
0986-7056	*SBR*	*Herpes simplex-Infektion*	*252*	*255*	*1*
1965-6299	*SBR*	*Herpes simplex-Infektion*	*254*	*256*	*1*
3686-6828	*SBR*	*Herpes simplex-Infektion*	*320*	*327*	*1*

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden Ereignisse, die der Definition entsprechen, fett gedruckt; die Ereignisse, die nicht der Definition entsprechen und nicht zu berücksichtigen sind, wurden kursiv gedruckt.

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, ID=Identifikationsnummer, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid

Bei 16 von insgesamt 959 Patienten (1,7%) unter EVG/COBI/FTC/TAF trat formal jeweils ein AIDS-definierendes Ereignis (CDC Class C) auf: Allein drei Viertel (n=12) davon waren Herpes-Infektionen; ein Patient wies einen Gewichtsverlust auf, ein Patient hatte eine CMV-Kolitis, bei einem Patienten trat eine Pneumonie auf und ein Patient erkrankte an einem Kaposi-Sarkom. Da gemäß CDC eine Herpes-Infektion nur dann ein AIDS-definierendes Ereignis darstellt, wenn diese länger als vier Wochen andauert, ist ein Herpes-Ereignis (Patient 1549-6341) nicht zu berücksichtigen, somit bleiben 15 Ereignisse (1,6%).

Bei neun (1,9%) der insgesamt 477 Patienten unter SBR wurden formal AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) diagnostiziert: Acht Patienten hatten Herpes-Infektionen und ein Patient wies einen Gewichtsverlust auf. Da gemäß CDC eine Herpes-Infektion nur dann ein AIDS-definierendes Ereignis (CDC Klasse C) darstellt, wenn diese länger als vier Wochen andauert, sind vier Ereignisse (Patienten 3027-6958, 0986-7056, 1965-6299, 3686-6828) nicht zu berücksichtigen, somit bleiben fünf Ereignisse (1,05%).

Tatsächlich als solche zu berücksichtigende AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) traten somit bei 15 (1,6%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und bei fünf (1,05%) Patienten im SBR-Arm auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,50 [0,54; 4,15], p=0,4351).

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, stellen AIDS-definierende Ereignisse im hier vorliegenden Kontext auch nach Auffassung der Zulassungsbehörden keinen aussagekräftigen Parameter zur Bewertung der Wirksamkeit einer Behandlung dar. Entsprechend werden die beschriebenen Ergebnisse nicht in der Zusatznutzenableitung berücksichtigt und auch keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt.

Health Utilization Assessment

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Health Utilization Assessment aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)

Endpunkt	EVG/C/F/TAF		SBR		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N[a]	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Hospitalisierungen	959	122 (12,7)	476	54 (11,3)	1,14 [0,81; 1,60], 0,4543 1,12 [0,83; 1,52], 0,4555 0,01 [-0,02; 0,05], 0,4464
Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems	959	328 (34,2)	476	142 (29,8)	1,22 [0,96; 1,55], 0,0970 1,15 [0,97; 1,35], 0,1010 0,04 [-0,01; 0,09], 0,0924
Ungeplante Besuche beim Spezialisten	959	178 (18,6)	476	89 (18,7)	0,99 [0,75; 1,31], 0,9501 0,99 [0,79; 1,25], 0,9501 0,00 [-0,04; 0,04], 0,9502

[a] ein Patient hatte fehlende Werte

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid

Bis Woche 48 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Hospitalisierungen (OR [95%-KI]: 1,14 [0,81; 1,60], p=0,4543), ungeplanten Arztbesuchen aufgrund eines gesundheitlichen Problems (OR [95%-KI]: 1,22 [0,96; 1,55], p=0,0970) bzw. ungeplanten Besuchen beim Spezialisten (OR [95%-KI]: 0,99 [0,75; 1,31], p=0,9501).

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Patienten vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

Unerwünschte Ereignisse sind eine patientenrelevante Zielgröße und werden daher als Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen [6]. Im Rahmen der ärztlichen Betreuung unter einer antiretroviralen Therapie werden unerwünschte Ereignisse oder therapiebedingte Nebenwirkungen regelhaft erfasst. Die Ergebnisse für diesen Endpunkt sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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 tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Patienten vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

A priori waren in Studie G292-0109 Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt und für unerwünschte Ereignisse geplant.

Subgruppenanalysen werden hier für folgende Merkmale durchgeführt:

- Alter (<50 vs. ≥50 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Rasse (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)
- Region (USA vs. ex-USA)
- Vorheriges Regime (EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF vs. ATV/Booster+FTC/TDF)

Diese Subgruppenanalysen werden für folgende Endpunkte durchgeführt:

- Wirksamkeit
  - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [<50 Kopien/mL])
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - EQ-5D-3L Index-Score Responderanalysen
  - EQ-5D-3L VAS
  - SF-36 PCS
  - SF-36 MCS
- Unerwünschte Ereignisse
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
  - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
  - Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
  - Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
  - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)
  - Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)
  - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
  - Augenerkrankungen (SOC)
  - Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)
  - Osteopenie (PT)
  - Osteoporose (PT)
  - Health Utilization Assessment

Für den Endpunkt Mortalität werden aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Außerdem werden für AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt wurde. Nierenversagen und –funktionsstörungen ist ein HLT unter der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Separate Subgruppenanalysen für den HLT werden nicht durchgeführt.

Detaillierte Ergebnisse werden für alle für den primären Endpunkt präspezifizierten relevanten Subgruppenanalysen und darüber hinaus für alle weiteren post-hoc berechneten Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest ($p<0,20$) dargestellt. In der Studie G292-0109 wurden Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse präspezifiziert. Diese werden im Folgenden lediglich für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen sicherheitsrelevanten Endpunkte durchgeführt.

Im Folgenden wird die Wahl der subgruppenbildenden Variablen bzw. die Relevanz der Cut-offs begründet, sofern diese nicht natürlich vorgegeben sind:

Alter: Für die Subgruppenanalysen nach Alter wird die in der zugrundeliegenden Studie G292-0109 präspezifizierte Einteilung in </≥50 Jahre übernommen.

Rasse: In der Studie wurden Subgruppenanalysen, stratifiziert nach „black/non-black“ durchgeführt. Da im Kontext der Nutzenbewertung in Deutschland vor allem kaukasische Patienten die Patientengruppe von Interesse darstellen, werden hier Subgruppenanalysen, stratifiziert nach kaukasisch und nicht-kaukasisch („white/non-white“) durchgeführt.

Rasse und Ethnie sind zwei Begriffe, die im europäischen Sprachraum fast immer synonym verwendet werden. Die eigentliche Unterscheidung und Definition stammt aus den USA (http://www.census.gov) und findet insofern trotz ihrer geringen Relevanz für Europa entsprechende Anwendung in vielen US-initiierten klinischen Studien: Während Ethnie durch soziologische Faktoren wie Nationalität und Herkunft beschrieben wird, liegen dem Begriff der Rasse hingegen biologische Merkmale und physische Charakteristika wie Haut- oder Augenfarbe oder Knochenstruktur zugrunde.

Rassenabhängige (nicht jedoch Ethnie-abhängige) physiologisch bedingte Unterschiede in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind auch bei HIV-relevanten Fragestellungen bekannt, was folgendes Beispiel zeigt:

Eine HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN) tritt aufgrund einer genetischen Prädisposition (Mutation im Apo-L1-Gen) fast hauptsächlich bei schwarzafrikanischen Menschen auf [101]. Desgleichen zeigen sich rassenabhängige genetische Unterschiede im Cytochrom-P450 (CYP)-System, wodurch der Metabolismus antiretroviraler Substanzen beeinflusst werden kann: Personen schwarzafrikanischen Ursprungs weisen unterschiedliche genetische Polymorphismen im CYP450 auf, die möglicherweise zu einem verlangsamten Metabolismus von EFV führen können. Des Weiteren haben Menschen schwarzafrikanischen Ursprungs unabhängig von ihrem HIV-Status ein höheres Risiko für die Entwicklung von Diabetes

[102]. In einer (älteren) Studie [103] zeigten sich bei schwarzafrikanischen Menschen höhere Nebenwirkungsraten sowie eine höhere Mortalität und niedrigere Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Adjustierte man allerdings für bekannte prädiktive Faktoren wie CD4-Zellzahl und AIDS in der Vorgeschichte, verschwanden die Unterschiede.

Da auf Basis der vorliegenden klinischen Evidenz im Gegensatz zur Rasse kein Einfluss der Ethnie – zumal ethnische Gruppen in sich eine ausgeprägte Heterogenität aufweisen können – auf Wirkung oder Nebenwirkung einer Medikation zu erwarten ist, wurden die Subgruppenanalysen auf die Rasse beschränkt – dies auch vor dem Hintergrund der insgesamt geringfügigen Relevanz der Fragestellung im deutschen Versorgungskontext.

Krankheitsschwere: Wie bereits durch den G-BA und das IQWiG festgestellt, stellen die beiden Surrogatparameter CD4-Zellzahl und Viruslast im vorliegenden Anwendungsgebiet das Maß für die Krankheitsschwere dar: „Der Einsatz von Surrogat-Parametern, die eine zeitnahe Bewertung des Krankheitsverlaufes ermöglichen, ist daher unumgänglich. Als Surrogatparameter zur Therapie HIV-Infizierter bewährt und etabliert sind die HI-Viruslast als Maß der Virusreplikation und die CD4-Zellzahl als Maß der („quantitativen“) Funktion des Immunsystems […]“ [19].

In der vorliegenden Studie waren ausschließlich virologisch supprimierte Patienten und damit Patienten unter einer erfolgreichen antiretroviralen Therapie eingeschlossen. Entsprechend lag die Viruslast bei Studieneintritt bei allen Patienten unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL; die CD4-Zellzahl lag im Mittel oberhalb von 701 bzw. 689 Zellen/µL (Tabelle 4-17), womit die Patienten einen guten Immunstatus mit Werten im Normbereich aufweisen. Da die Patienten in dieser Studie alle erfolgreich behandelt und virologisch ebenso wie immunologisch gleichermaßen „gesund“ waren, kann eine sinnvolle Einteilung nach Krankheitsschwere somit in diesem Fall nicht vorgenommen, und entsprechend können Subgruppen zur Krankheitsschwere nicht dargestellt werden.

Länder: Für die Subgruppenanalysen nach Ländern wird die in der Studie präspezifizierte Gruppierung nach Region (USA/ex-USA) übernommen.

Zentren: In der Studie G292-0109 wurden 168 Zentren eingeschlossen. Subgruppenanalysen, in der die Zentren jeweils separat betrachtet werden, wären aufgrund der sehr geringen Patientenzahl pro Zentrum nicht aussagekräftig. Auf die Darstellung von Subgruppenanalysen stratifiziert nach Zentrum wird hier demnach verzichtet.

Vorheriges Regime: Das vorherige Behandlungsregime (EFV/FTC/TDF, EVG/COBI/FTC/TDF oder ATV/Booster+FTC/TDF) war Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung. Dies wird hier somit als subgruppenbildender Faktor übernommen.

Adhärenz: In der Studie wurden Subgruppenanalysen nach Adhärenz durchgeführt. Allerdings ist die Adhärenz kein valides subgruppenbildendes Merkmal, da sich die in den einzelnen Subgruppen einzuschließenden Patienten nicht durch ein zu Baseline definiertes

Merkmal ergeben, sondern erst im Laufe der Studie. Somit wird diese Variable bei der Subgruppenbetrachtung nicht herangezogen.

Im Weiteren werden die p-Werte der Interaktionstests zu dem direkten Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF mit SBR dargestellt. Daran anschließend werden die Subgruppenanalysen, deren Interaktionstests signifikant ($p<0,20$) waren, detailliert beschrieben. Auf die detaillierte Darstellung nicht signifikanter Subgruppenanalysen ($p\geq0,20$) wird verzichtet, da diese keine Auswirkung auf das Gesamtfazit haben (siehe 4.2.5.5).

Für Endpunkte, für die in der Gesamtpopulation ein POR als Effektschätzer berechnet wurde (da in mindestens einem Behandlungsarm ≤1% Ereignisse), werden auch die Interaktionstests basierend auf dem POR berechnet.

Bei den Subgruppenanalysen nach Rasse wurden zwei EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und ein SBR-Patient nicht berücksichtigt, da für diese Patienten die Nachfrage zur Herkunft nicht erlaubt war.

Die Subgruppenanalysen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Tabelle 4-42: p-Werte der Interaktionstests (basierend auf dem Odds Ratio, Peto Odds Ratio bzw. Mittelwertdifferenz)

Endpunkt	p-Wert des Interaktionstests				
	Alter	**Geschlecht**	**Rasse**	**Region**	**Vorheriges Regime**
Virologisches Ansprechen (Snapshot)	0,3894	0,8811	0,5618	**0,1363**	0,7518
Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation)	0,3049	0,5217	0,2685	**0,0106**	0,3122
EQ-5D-3L Index-Score Responderanalyse – Verschlechterung	0,4153	0,6036	0,9327	0,5543	0,7168
EQ-5D-3L Index-Score Responderanalyse – Verbesserung	0,6055	0,2360	0,3303	0,4251	0,5769
EQ-5D-3L Index-Score Responderanalyse – keine Veränderung	0,8135	0,7158	0,4928	0,9168	0,3136
EQ-5D-3L VAS	0,2745	0,6390	0,8652	0,6697	0,8200
SF-36 PCS	**0,1162**	0,8360	1,0000	0,6192	0,6553

Endpunkt	p-Wert des Interaktionstests				
	Alter	**Geschlecht**	**Rasse**	**Region**	**Vorheriges Regime**
SF-36 MCS	**0,1252**	0,3078	0,2883	0,7161	0,3610
Mortalität	aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Gesamtrate UE	0,8556	0,2317	0,2253	**0,1547**	0,9059
SUE	0,2307	0,8466	0,6518	0,2981	**0,1452**
UE Grad 3-4	0,9909	0,5030	**0,0949**	0,3164	0,5513
Therapieabbrüche aufgrund UE[a]	0,2800	**0,1672**	0,2107	0,7430	0,3138
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	0,374	**0,0498**	0,6291	0,4874	0,9981
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	0,3978	0,7519	0,9748	0,8387	0,4680
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes (SOC)	0,8014	**0,1198**	0,7235	0,2274	0,2527
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)	0,7499	**0,013**	0,9276	0,3302	0,638
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	0,3971	0,7654	0,4961	0,5330	0,7111
Augenerkrankungen (SOC)	**0,1930**	**0,044**	0,3595	0,8769	0,2388
Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)	**0,1363**	n.b.	0,2922	**0,0223**	**0,1054**
Osteopenie (PT)	**0,0636**	**0,0253**	**0,1816**	**0,1799**	**0,1948**

Endpunkt	p-Wert des Interaktionstests				
	Alter	**Geschlecht**	**Rasse**	**Region**	**Vorheriges Regime**
Osteoporose (PT)	**0,0937**	0,8684	0,9064	0,9475	0,726
Hospitalisierungen (Health Utilization Assessment)	0,9491	0,9866	0,9209	0,7867	0,4493
Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems (Health Utilization Assessment)	0,8093	0,897	0,8738	0,8001	0,5586
Ungeplante Besuche beim Spezialisten (Health Utilization Assessment)	0,9017	0,397	0,2506	0,8651	0,5049

[a] basierend auf dem POR

CD4=Cluster of Differentiation 4, EQ-5D-3L=EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen, HLGT=High Level Group term, LOCF=Last Observation Carried Forward, MCS=Mentaler Summenscore, n.b.=Nicht berechenbar, PCS=Körperlicher Summenscore, PT=Preferred Term, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE=Unerwünschte Ereignisse, VAS=Visuelle Analogskala

Fett gedruckte p-Werte sind signifikant zum Niveau α=0,20

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zum direkten Vergleich zwischen EVG/COBI/FTC/TAF und einer individuellen antiretroviralen Therapie

Virologisches Ansprechen (Snapshot)

Da das virologische Ansprechen der primäre Endpunkt war, für den Subgruppenanalysen präspezifiziert wurden, werden hier alle Subgruppenanalysen detailliert dargestellt. Dabei zeigten sich weder für Alter (p=0,3894), Geschlecht (p=0,8811), Rasse (p=0,5618) noch vorheriges Regime (p=0,7518) Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region (p=0,1363). Der Anteil der virologischen Ansprecher ist in beiden Subgruppen unter EVG/COBI/FTC/TAF numerisch höher als unter der zVT. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF besteht jedoch nur in der Subgruppe ex-USA (OR [95%-KI]: 4,46 [1,78; 11,18], p=0,0014). In der Subgruppe USA besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,90 [0,99; 3,64], p=0,0542).

Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation)

Die Subgruppenanalysen zu der Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,3049), Geschlecht (p=0,5217), Rasse (p=0,2685) oder vorheriges Regime (p=0,3122).

Allerdings besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Region (p=0,0106). In der Gruppe der Patienten aus ex-USA besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (MD [95%-KI]: 41,00 [15,34; 66,66], p=0,0017), der in der Gruppe der Patienten aus den USA nicht besteht (MD [95%-KI]: -4,00 [-27,07; 19,07], p=0,7340). Da der signifikante Unterschied jedoch nicht klinisch relevant ist (SMD [95%-KI]: 0,29 [0,10; 0,48]), ist dieser Beleg für Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

EQ-5D-3L

Index-Score Responderanalysen

Die Subgruppenanalysen zur Verschlechterung (um ≤-0,07) des Index-Score des EQ-5D-3L zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,4153), Geschlecht (p=0,6036), Rasse (p=0,9327), Region (p=0,5543) oder vorheriges Regime (p=0,7168).

Die Subgruppenanalysen zur Verbesserung (um ≥0,07) des Index-Score des EQ-5D-3L zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,6055), Geschlecht (p=0,2360), Rasse (p=0,3303), Region (p=0,4251) oder vorheriges Regime (p=0,5769).

Die Subgruppenanalysen zu keine Veränderung (>-0,07 bis <0,07) des Index-Score des EQ-5D-3L zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,8135), Geschlecht (p=0,7158), Rasse (p=0,4928), Region (p=0,9168) oder vorheriges Regime (p=0,3136).

VAS

Die Subgruppenanalysen zum EQ-5D-3L VAS zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,2745), Geschlecht (p=0,6390), Rasse (p=0,8652), Region (p=0,6697) oder vorheriges Regime (p=0,8200).

SF-36

PCS

Die Subgruppenanalysen zum SF-36 PCS zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,8360), Rasse (p=1,000), Region (p=0,6192) oder vorheriges Regime (p=0,6553).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1162). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt die MD [95%-KI] 0,20 [-0,63; 1,03] mit p=0,6371 und bei Patienten ≥50 Jahre liegt sie bei -1,30 [-2,98; 0,38] mit p=0,1286. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

MCS

Die Subgruppenanalysen zum SF-36 MCS zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,3078), Rasse (p=0,2883), Region (p=0,7161) oder vorheriges Regime (p=0,3610).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1252). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt die MD [95%-KI] 1,90 [0,70; 3,10] mit p=0,0019 und bei Patienten ≥50 Jahre liegt sie bei 0,00 [-2,11; 2,11] mit p=1,0000. In der Gruppe der jüngeren Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Da der Unterschied jedoch nicht klinisch relevant ist (SMD [95%-KI]: 0,20 [0,08; 0,33]), ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Die Subgruppenanalysen zu der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,8556), Geschlecht (p=0,2317), Rasse (p=0,2253) oder vorheriges Regime (p=0,9059).

Es besteht allerdings ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region (p=0,1547). In der Gruppe der Patienten aus den USA beträgt das OR [95%-KI] 1,44 [1,00; 2,07] mit p=0,0515 und bei Patienten aus ex-USA ergibt es sich zu 0,89 [0,51; 1,55] mit p=0,6721. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Subgruppenanalysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,2307), Geschlecht (p=0,8466), Rasse (p=0,6518) oder Region (p=0,2981).

Es besteht allerdings ein Hinweis auf Effektmodifikation durch vorheriges Regime (p=0,1452). In der Gruppe der Patienten mit EFV/FTC/TDF als vorherigem Regime ergibt sich das OR [95%-KI] zu 2,08 [0,76; 5,67] mit p=0,1536, bei Patienten mit EVG/COBI/FTC/TDF als vorherigem Regime beträgt es 0,89 [0,40; 1,99] mit p=0,7828 und in der Gruppe der Patienten, deren bisheriges Regime ATV/Booster enthielt, beträgt es 0,64 [0,35; 1,18] mit p=0,1546. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Die Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen Grad 3-4 zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,9909), Geschlecht (p=0,5030), Region (p=0,3164) oder vorheriges Regime (p=0,5513).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0949). In der Gruppe der kaukasischen Patienten ergibt sich das OR [95%-KI] zu 0,61 [0,39; 0,94] mit p=0,0244 und

bei nicht-kaukasischen Patienten beträgt es 1,19 [0,61; 2,31] mit p=0,6036. Bei kaukasischen Patienten liegt somit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF vor.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Die Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,2800), Rasse (p=0,2107), Region (p=0,7430) oder vorheriges Regime (p=0,3138).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,1672). Dabei besteht in der Gruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,89], p=0,0417), der in der Gruppe der männlichen Patienten nicht besteht (POR [95%-KI]: 0,41 [0,16; 1,08], p=0,0714). Berücksichtigt man hier, dass durch die stratifizierte Betrachtung der Ereignisse nach Geschlecht vor allem in der Subgruppe der Frauen sehr wenige Ereignisse resultieren (keine EVG/COBI/FTC/TAF- und zwei SBR-Patientinnen brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab), scheint dieses Ergebnis vor dem Hintergrund des deutlich statistisch signifikanten Vorteils von EVG/COBI/FTC/TAF in der Gesamtpopulation und des numerischen Vorteils von EVG/COBI/FTC/TAF in der Gruppe der Männer, die mit nahezu 90% den deutlichen Großteil der Studienpopulation ausmachen, unplausibel. Effektschätzer, die, wie bei den Frauen im hier vorliegenden Fall, auf sehr geringer Anzahl an Ereignissen basieren, sind mit großer Unsicherheit behaftet. So kann sich eine Aussage durch nur ein Ereignis mehr oder weniger in einer der Behandlungsgruppen grundlegend ändern. Hier wird somit das Ergebnis der Gesamtpopulation herangezogen. Dieser Hinweis auf Effektmodifikation ist demnach nicht fazitrelevant.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Die Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,374), Rasse (p=0,6291), Region (p=0,4874) oder vorheriges Regime (p=0,9981).

Es besteht allerdings ein Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,0498). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 2,06 [1,46; 2,90] mit p<0,0001 und bei weiblichen Patienten ergibt es sich zu 0,86 [0,39; 1,92] mit p=0,7126. Bei männlichen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Die Subgruppenanalysen zu psychiatrischen Erkrankungen (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,3978), Geschlecht (p=0,7519), Rasse (p=0,9748), Region (p=0,8387) oder vorheriges Regime (p=0,4680).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Die Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,8014), Rasse (p=0,7235), Region (p=0,2274) oder vorheriges Regime (p=0,2527).

Es besteht allerdings ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,1198). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 1,21 [0,88; 1,66] mit p=0,2365 und bei weiblichen Patienten ergibt es sich zu 0,54 [0,21; 1,42] mit p=0,2123. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)

Die Subgruppenanalysen zu gastrointestinalen Erkrankungen (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,7499), Rasse (p=0,9276), Region (p=0,3302) oder vorheriges Regime (p=0,638).

Es besteht allerdings ein Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,013). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 1,35 [1,04; 1,74] mit p=0,0227 und bei weiblichen Patienten ergibt es sich zu 0,52 [0,26; 1,06] mit p=0,0703. In der Gruppe der männlichen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Die Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,3971), Geschlecht (p=0,7654), Rasse (p=0,4961), Region (p=0,5330) oder vorheriges Regime (p=0,7111).

Augenerkrankungen (SOC)

Die Subgruppenanalysen zu Augenerkrankungen (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,3595), Region (p=0,8769) oder vorheriges Regime (p=0,2388).

Es besteht allerdings ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1930). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt das OR [95%-KI] 1,09 [0,64; 1,85] mit p=0,7509 und bei Patienten ≥50 Jahre ergibt es sich zu 2,47 [0,81; 7,55] mit p=0,1124. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Außerdem besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,044). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 1,66 [0,95; 2,89] mit p=0,0758 und bei weiblichen Patienten ergibt es sich zu 0,50 [0,18; 1,39] mit p=0,1860. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Beleg für Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Die Subgruppenanalysen zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,2922). Der Interaktionstest hinsichtlich des Geschlechts war nicht berechenbar.

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1363). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt das OR [95%-KI] 0,83 [0,32; 2,12] mit p=0,6936 und bei Patienten ≥50 Jahre liegt es bei 4,55 [0,56; 36,91] mit p=0,1558. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Ein weiterer Hinweis auf Effektmodifikation besteht durch vorheriges Regime (p=0,1054). In der Gruppe der Patienten mit EFV/FTC/TDF als vorherigem Regime ergibt sich das OR [95%-KI] zu 3,04 [0,36; 25,50] mit p=0,3063, bei Patienten, deren bisheriges Regime ATV/Booster enthielt, beträgt es 0,49 [0,16; 1,53] mit p=0,2184 und in der Gruppe der Patienten mit EVG/COBI/FTC/TDF als vorheriges Regime beträgt es 4,08 [0,51; 32,93] mit p=0,1868. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Außerdem besteht ein Beleg auf Effektmodifikation durch Region (p=0,0223). In der Gruppe der Patienten aus den USA beträgt das OR [95%-KI] 3,72 [0,85; 16,37] mit p=0,0822 und bei Patienten aus ex-USA ergibt es sich zu 0,42 [0,13; 1,40] mit p=0,1598. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Beleg für Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Osteopenie (PT)

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,0636). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt das OR [95%-KI] 0,99 [0,57; 1,72] mit p=0,9790 und bei Patienten ≥50 Jahre liegt es bei 4,40 [0,99; 19,62] mit p=0,0523. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Ein Beleg für Effektmodifikation besteht durch Geschlecht (p=0,0253). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 1,75 [0,96; 3,22] mit p=0,0701 und bei weiblichen Patienten ergibt es sich zu 0,44 [0,16; 1,26] mit p=0,1258. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Beleg auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Es besteht außerdem ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,1816). In der Gruppe der kaukasischen Patienten ergibt sich das OR [95%-KI] zu 1,91 [0,87; 4,21] mit p=0,1073 und bei nicht-kaukasischen Patienten beträgt es 0,94 [0,47; 1,86] mit p=0,8605. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Ein weiterer Hinweis auf Effektmodifikation besteht durch Region (p=0,1799). In der Gruppe der Patienten aus den USA beträgt das OR [95%-KI] 1,99 [0,86; 4,62] mit p=0,1072 und bei Patienten aus ex-USA ergibt es sich zu 0,96 [0,50; 1,86] mit p=0,9106. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Und es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch vorheriges Regime (p=0,1948). In der Gruppe der Patienten mit EFV/FTC/TDF als vorherigem Regime ergibt sich das OR [95%-KI] zu 12,00 [0,70; 205,35] mit p=0,0863, bei Patienten mit ATV/Booster als vorherigem Regime beträgt es 1,10 [0,58; 2,07] mit p=0,7752 und in der Gruppe der Patienten deren bisheriges Regime EVG/COBI/FTC/TDF enthielt, beträgt es 0,85 [0,33; 2,21] mit p=0,7406. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Osteoporose (PT)

Die Subgruppenanalysen zu Osteoporose (PT) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,8684), Rasse (p=0,9064), Region (p=0,9475) oder vorheriges Regime (p=0,726).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,0937). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt das OR [95%-KI] 0,57 [0,25; 1,27] mit p=0,1687 und bei Patienten ≥50 Jahre liegt es bei 2,08 [0,57; 7,63] mit p=0,2693. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Health Utilization Assessment

Hospitalisierungen

Die Subgruppenanalysen zu Hospitalisierungen zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,9491), Geschlecht (p=0,9866), Rasse (p=0,9209), Region (p=0,7867) oder vorheriges Regime (p=0,4493).

Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems

Die Subgruppenanalysen zu ungeplanten Arztbesuchen aufgrund eines gesundheitlichen Problems zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,8093), Geschlecht (p=0,897), Rasse (p=0,8738), Region (p=0,8001) oder vorheriges Regime (p=0,5586).

Ungeplante Besuche beim Spezialisten

Die Subgruppenanalysen zu ungeplanten Besuchen beim Spezialisten zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,9017), Geschlecht (p=0,397), Rasse (p=0,2506), Region (p=0,8651) oder vorheriges Regime (p=0,5049).

Die detaillierten Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest werden im Folgenden dargestellt.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für virologisches Ansprechen (Snapshot)

Tabelle 4-43: Ergebnisse für virologisches Ansprechen (<50 Kopien/mL; Snapshot) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, ITT-Population, Woche 48)

Subgruppenvariable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF**		**SBR**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
Alter					
<50 Jahre	770	746 (96,9)	373	347 (93)	2,33 [1,32; 4,12], 0,0036 1,04 [1,01; 1,07], 0,0092
≥50 Jahre	189	186 (98,4)	104	97 (93,3)	4,47 [1,13; 17,69], 0,0326 1,06 [1,00; 1,11], 0,0545
			p-Wert des Interaktionstest		0,3894
Geschlecht					
Männlich	856	830 (97,0)	427	395 (92,5)	2,59 [1,52; 4,40], 0,0005 1,05 [1,02; 1,08], 0,0018
Weiblich	103	102 (99,0)	50	49 (98,0)	2,08 [0,13; 33,98], 0,6069 1,01 [0,97; 1,06], 0,6415
			p-Wert des Interaktionstest		0,8811
Rasse					
Kaukasisch	651	633 (97,2)	314	295 (93,9)	2,26 [1,17; 4,38], 0,0151 1,03 [1,00; 1,07], 0,0293
Nicht-kaukasisch	306	297 (97,1)	162	148 (91,4)	3,12 [1,32; 7,38], 0,0095 1,06 [1,01; 1,12], 0,0205
			p-Wert des Interaktionstest		0,5618
Region					
USA	648	628 (96,9)	316	298 (94,3)	1,90 [0,99; 3,64], 0,0542 1,03 [1,00; 1,06], 0,0782
ex-USA	311	304 (97,7)	161	146 (90,7)	4,46 [1,78; 11,18], 0,0014 1,08 [1,02; 1,14], 0,0049
			p-Wert des Interaktionstest		0,1363

Subgruppenvariable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF**		**SBR**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
Vorheriges Regime					
EFV/F/TDF	251	241 (96)	125	112 (89,6)	2,80 [1,19; 6,57], 0,0183 1,07 [1,00; 1,14], 0,0365
EVG/C/F/TDF	306	301 (98,4)	153	149 (97,4)	1,62 [0,43; 6,11], 0,4791 1,01 [0,98; 1,04], 0,5087
ATV/Booster+F/TDF	402	390 (97)	199	183 (92)	2,84 [1,32; 6,13], 0,0078 1,05 [1,01; 1,10], 0,0185
				p-Wert des Interaktionstest	0,7518

ATV=Atazanavir, C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Veränderung der CD4-Zellzahl aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, ITT-Population, LOCF-Imputation, Woche 48)

Subgruppenvariable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF**		**SBR**		**Behandlungseffekt**
	N	**Veränderung ab Baseline MW (SD)**	**N**	**Veränderung ab Baseline MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
Region					
USA	647	27 (172,6)	315	31 (170,7)	-4,00 [-27,07; 19,07], 0,7340
ex-USA	311	49 (145,4)	161	8 (129,0)	41,00 [15,34; 66,66], 0,0017 SMD: 0,29 [0,10; 0,48]
				p-Wert des Interaktionstest	0,0106

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36

Tabelle 4-45: Ergebnisse für SF-36 (PCS) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)

Subgruppenvariable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF**		**SBR**		**Behandlungseffekt**
	N	**Veränderung ab Baseline MW (SD)**	**N**	**Veränderung ab Baseline MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
Alter					
<50 Jahre	728	-0,3 (5,77)	345	-0,5 (6,8)	0,20 [-0,63; 1,03], 0,6371
≥50 Jahre	179	-1,4 (6,24)	95	-0,1 (6,99)	-1,30 [-2,98; 0,38], 0,1286
				p-Wert des Interaktionstest	0,1162

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid

Tabelle 4-46: Ergebnisse für SF-36 (MCS) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)

Subgruppenvariable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF**		**SBR**		**Behandlungseffekt**
	N	**Veränderung ab Baseline MW (SD)**	**N**	**Veränderung ab Baseline MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
Alter					
<50 Jahre	728	0 (9,3)	345	-1,9 (9,36)	1,90 [0,70; 3,10], 0,0019 SMD: 0,20 [0,08; 0,33]
≥50 Jahre	179	-1 (7,7)	95	-1 (8,89)	0,00 [-2,11; 2,11], 1,0000
				p-Wert des Interaktionstest	0,1252

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für Mortalität

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)

Subgruppenvariable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF**		**SBR**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
Region					
USA	648	562 (86,7)	316	259 (82,0)	1,44 [1,00; 2,07], 0,0515 1,06 [1,00; 1,12], 0,0642
ex-USA	311	266 (85,5)	161	140 (87,0)	0,89 [0,51; 1,55], 0,6721 0,98 [0,91; 1,06], 0,6669
				p-Wert des Interaktionstest	0,1547

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-48: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)

Subgruppenvariable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF**		**SBR**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
Vorheriges Regime					
EFV/F/TDF	251	20 (8,0)	125	5 (4,0)	2,08 [0,76; 5,67], 0,1536 1,99 [0,77; 5,18], 0,1578
EVG/C/F/TDF	306	18 (5,9)	153	10 (6,5)	0,89 [0,40; 1,99], 0,7828 0,90 [0,43; 1,90], 0,7826
ATV/Booster+F/TDF	402	27 (6,7)	199	20 (10,1)	0,64 [0,35; 1,18], 0,1546 0,67 [0,38; 1,16], 0,1529
				p-Wert des Interaktionstest	0,1452

ATV=Atazanavir, C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Tabelle 4-49: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)

Subgruppenvariable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF**		**SBR**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
Rasse					
Kaukasisch	651	53 (8,1)	314	40 (12,7)	0,61 [0,39; 0,94], 0,0244 0,64 [0,43; 0,94], 0,0236
Nicht-kaukasisch	306	31 (10,1)	162	14 (8,6)	1,19 [0,61; 2,31], 0,6036 1,17 [0,64; 2,14], 0,6046
				p-Wert des Interaktionstest	0,0949

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)

Subgruppenvariable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF**		**SBR**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
Geschlecht					
Männlich	856	9 (1,1)	427	10 (2,3)	POR: 0,41 [0,16; 1,08], 0,0714 0,44 [0,18; 1,10], 0,0790 0,45 [0,18; 1,10], 0,0788
Weiblich	103	0	50	2 (4,0)	POR: 0,05 [0,00; 0,89], 0,0417 0,09 [0,00; 1,99], 0,1289 0,10 [0,00; 2,01], 0,1315
				p-Wert des Interaktionstest	0,1672

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid

4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen für Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)

Subgruppenvariable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF**		**SBR**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
Geschlecht					
Männlich	856	177 (20,7)	427	48 (11,2)	2,06 [1,46; 2,90], <0,0001 1,84 [1,37; 2,48], <0,0001
Weiblich	103	22 (21,4)	50	12 (24,0)	0,86 [0,39; 1,92], 0,7126 0,89 [0,48; 1,65], 0,7111
				p-Wert des Interaktionstest	0,0498

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid

4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalysen für psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.12 Subgruppenanalysen für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)

Subgruppenvariable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF**		**SBR**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
Geschlecht					
Männlich	856	155 (18,1)	427	66 (15,5)	1,21 [0,88; 1,66], 0,2365 1,17 [0,90; 1,52], 0,2393
Weiblich	103	11 (10,7)	50	9 (18,0)	0,54 [0,21; 1,42], 0,2123 0,59 [0,26; 1,34], 0,2085
				p-Wert des Interaktionstest	0,1198

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid

4.3.1.3.2.13 Subgruppenanalysen für gastrointestinale Erkrankungen (SOC)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)

Subgruppenvariable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF**		**SBR**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
Geschlecht					
Männlich	856	282 (32,9)	427	114 (26,7)	1,35 [1,04; 1,74], 0,0227 1,23 [1,03; 1,48], 0,0251
Weiblich	103	30 (29,1)	50	22 (44,0)	0,52 [0,26; 1,06], 0,0703 0,66 [0,43; 1,02], 0,0626
			p-Wert des Interaktionstest		0,013

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid

4.3.1.3.2.14 Subgruppenanalysen für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.15 Subgruppenanalysen für Augenerkrankungen (SOC)

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)

Subgruppenvariable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF**		**SBR**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
Alter					
<50 Jahre	770	47 (6,1)	373	21 (5,6)	1,09 [0,64; 1,85]; 0,7509 1,08 [0,66; 1,79]; 0,7511
≥50 Jahre	189	17 (9,0)	104	4 (3,8)	2,47 [0,81; 7,55]; 0,1124 2,34 [0,81; 6,77]; 0,1171
			p-Wert des Interaktionstest		0,1930
Geschlecht					
Männlich	856	55 (6,4)	427	17 (4,0)	1,66 [0,95; 2,89], 0,0758 1,61 [0,95; 2,75], 0,0775
Weiblich	103	9 (8,7)	50	8 (16,0)	0,50 [0,18; 1,39], 0,1860 0,55 [0,22; 1,33], 0,1830
			p-Wert des Interaktionstest		0,044

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid

4.3.1.3.2.16 Subgruppenanalysen für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)

Subgruppenvariable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF**		**SBR**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
Alter					
<50 Jahre	770	12 (1,6)	373	7 (1,9)	0,83 [0,32; 2,12], 0,6936 0,83 [0,33; 2,09], 0,6934
≥50 Jahre	189	8 (4,2)	104	1 (1,0)	4,55 [0,56; 36,91], 0,1558 4,40 [0,56; 34,71], 0,1595
			p-Wert des Interaktionstest		0,1363
Region					
USA	648	15 (2,3)	316	2 (0,6)	3,72 [0,85; 16,37], 0,0822 3,66 [0,84; 15,90], 0,0837
ex-USA	311	5 (1,6)	161	6 (3,7)	0,42 [0,13; 1,40], 0,1598 0,43 [0,13; 1,39], 0,1596
			p-Wert des Interaktionstest		0,0223
Vorheriges Regime					
EFV/F/TDF	251	6 (2,4)	125	1 (0,8)	3,04 [0,36; 25,50], 0,3063 2,99 [0,36; 24,55], 0,3084
EVG/C/F/TDF	306	8 (2,6)	153	1 (0,7)	4,08 [0,51; 32,93], 0,1868 4,00 [0,50; 31,69], 0,1893
ATV/Booster+F/TDF	402	6 (1,5)	199	6 (3,0)	0,49 [0,16; 1,53], 0,2184 0,50 [0,16; 1,52], 0,2180
			p-Wert des Interaktionstest		0,1054

ATV=Atazanavir, C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

4.3.1.3.2.17 Subgruppenanalysen für Osteopenie (PT)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Osteopenie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)

Subgruppenvariable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF**		**SBR**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
Alter					
<50 Jahre	770	41 (5,3)	373	20 (5,4)	0,99 [0,57; 1,72], 0,9790 0,99 [0,59; 1,67], 0,9790
≥50 Jahre	189	15 (7,9)	104	2 (1,9)	4,40 [0,99; 19,62], 0,0523 4,13 [0,96; 17,70], 0,0563
				p-Wert des Interaktionstest	0,0636
Geschlecht					
Männlich	856	48 (5,6)	427	14 (3,3)	1,75 [0,96; 3,22], 0,0701 1,71 [0,95; 3,07], 0,0716
Weiblich	103	8 (7,8)	50	8 (16,0)	0,44 [0,16; 1,26], 0,1258 0,49 [0,19; 1,22], 0,1236
				p-Wert des Interaktionstest	0,0253
Rasse					
Kaukasisch	651	31 (4,8)	314	8 (2,5)	1,91 [0,87; 4,21], 0,1073 1,87 [0,87; 4,02], 0,1093
Nicht-kaukasisch	306	25 (8,2)	162	14 (8,6)	0,94 [0,47; 1,86], 0,8605 0,95 [0,51; 1,77], 0,8604
				p-Wert des Interaktionstest	0,1816
Region					
USA	648	28 (4,3)	316	7 (2,2)	1,99 [0,86; 4,62], 0,1072 1,95 [0,86; 4,42], 0,1091
ex-USA	311	28 (9)	161	15 (9,3)	0,96 [0,50; 1,86], 0,9106 0,97 [0,53; 1,76], 0,9106
				p-Wert des Interaktionstest	0,1799

Subgruppenvariable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF**		**SBR**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
Vorheriges Regime					
EFV/F/TDF	251	11 (4,4)	125	0	12,00 [0,70; 205,35], 0,0863 11,50 [0,68; 193,58], 0,0900
EVG/C/F/TDF	306	12 (3,9)	153	7 (4,6)	0,85 [0,33; 2,21], 0,7406 0,86 [0,34; 2,13], 0,7404
ATV/Booster+F/TDF	402	33 (8,2)	199	15 (7,5)	1,10 [0,58; 2,07], 0,7752 1,09 [0,61; 1,96], 0,7755
				p-Wert des Interaktionstest	0,1948

ATV=Atazanavir, C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

4.3.1.3.2.18 Subgruppenanalysen für Osteoporose (PT)

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Osteoporose (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, Safety-Population, Woche 48)

Subgruppenvariable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF**		**SBR**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
Alter					
<50 Jahre	770	13 (1,7)	373	11 (2,9)	0,57 [0,25; 1,27], 0,1687 0,57 [0,26; 1,27], 0,1682
≥50 Jahre	189	11 (5,8)	104	3 (2,9)	2,08 [0,57; 7,63], 0,2693 2,02 [0,58; 7,07], 0,2726
				p-Wert des Interaktionstest	0,0937

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid

4.3.1.3.2.19 Subgruppenanalysen für das Health Utilization Assessment

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

In die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie, operationalisiert als unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, bei vorbehandelten erwachsenen Patienten wurde eine randomisierte, kontrollierte und offene Phase-III-Studie eingeschlossen, in der Patienten mit HIV-1-Infektion entweder auf SBR oder auf einen Wechsel zu EVG/COBI/FTC/TAF randomisiert wurden. Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden untersucht:

- Wirksamkeit
  - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - EQ-5D-3L
  - SF-36
- Unerwünschte Ereignisse
  - Mortalität
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
  - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
  - Health Utilization Assessment
  - Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
  - Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
  - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)
  - Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)
  - Augenerkrankungen (SOC)
  - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
    - Insbesondere Nierenversagen und –funktionsstörung (HLT)
  - Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)
  - Osteopenie (PT)
  - Osteoporose (PT)
  - Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

Dargestellt werden primär die Ergebnisse unter Verwendung des OR bzw. POR und der MD.

Wirksamkeit

Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

Zu Woche 48 zeigte ein statistisch signifikant höherer Anteil Patienten unter EVG/COBI/FTC/TAF (932 Patienten [97,2%]) ein **virologisches Ansprechen** im Vergleich zu Patienten, die auf ihrer bisherigen Therapie verblieben (444 Patienten [93,1%]). Das OR [95%-KI] beträgt 2,57 [1,52; 4,32] mit p=0,0004. Zu Woche 48 konnte sowohl die Nichtunterlegenheit zur 12%-Grenze als auch die Überlegenheit von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber SBR gezeigt werden (RD [95%-KI] in %: 4,1 [1,6; 6,7]).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region (p=0,1363). Der Anteil der virologischen Ansprecher ist in beiden Subgruppen unter EVG/COBI/FTC/TAF numerisch höher als unter der zVT. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF besteht jedoch nur in der Subgruppe ex-USA (OR [95%-KI]: 4,46 [1,78; 11,18], p=0,0014). In der Subgruppe USA besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,90 [0,99; 3,64], p=0,0542).

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen nicht.

Der Vergleich hinsichtlich des virologischen Ansprechens mit 20 Kopien/mL als Responsekriterium zeigt ähnliche Ergebnisse mit einem ebenfalls statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 1,54 [1,04; 2,30], p=0,0325).

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Hinsichtlich der **Veränderung der CD4-Zellzahl** ab Baseline zeigte sich weder mittels LOCF-Imputation (MD [95%-KI]: 11,00 [-6,61; 28,61], p=0,2209) noch mittels Observed-Auswertung (MD [95%-KI]: 11,00 [-6,88; 28,88], p=0,2278) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Region (p=0,0106). In der Gruppe der Patienten aus ex-USA besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (MD [95%-KI]: 41,00 [15,34; 66,66], p=0,0017; SMD [95%-KI]: 0,29 [0,10; 0,48]), der in der Gruppe der Patienten aus den USA nicht besteht (MD [95%-KI]: -4,00 [-27,07; 19,07], p=0,7340). Da der signifikante Unterschied jedoch nicht klinisch relevant ist (Untergrenze des 95%-KI der SMD <0,20), ist dieser Beleg für Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen nicht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EQ-5D-3L

Die **Responderanalyse zum EQ-5D-3L Index-Score** zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich des Anteils an Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung (OR [95%-KI]: 0,77 [0,59; 1,01], p=0,0589), ohne klinisch relevante Veränderung (OR [95%-KI]: 1,16 [0,92; 1,46], p=0,2155) oder mit klinisch relevanter Verbesserung (OR [95%-KI]: 1,08 [0,79; 1,47], p=0,6328) des Index-Score.

Auch in der stetigen Analyse zu der **Veränderung des Index-Score ab Baseline** besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,02 [0,00; 0,03], p=0,0945).

Die **Veränderung des EQ-5D-3L VAS-Score** zeigt ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -0,80 [-2,46; 0,86], p=0,3445).

Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen nicht.

SF-36

Für den Großteil der unter dem **SF-36** betrachteten Items besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Allerdings zeigt sich hinsichtlich des psychischen Wohlbefindens (MD [95%-KI]: 1,90 [0,10; 3,70], p=0,0389; SMD [95%-KI]: 0,12 [0,01; 0,23]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF, und auch hinsichtlich des Items Vitalität zeigt sich ein zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF ausgeprägter statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 3,10 [1,12; 5,08], p=0,0021; SMD [95%-KI]: 0,18 [0,07; 0,30]). Dieser Vorteil der EVG/COBI/FTC/TAF-Behandlung spiegelt sich entsprechend auch im MCS wider, der einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen anzeigt (MD [95%-KI]: 1,50 [0,45; 2,55], p=0,0049; SMD [95%-KI]: 0,16 [0,05; 0,28]). Für keines der signifikanten Einzelitems oder den MCS kann die klinische Relevanz des Unterschieds anhand des Hedges‘ g bestätigt werden (Untergrenze des 95%-KI der SMD jeweils <0,20).

Für den PCS besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1162). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt die MD [95%-KI] 0,20 [-0,63; 1,03] mit p=0,6371 und bei Patienten ≥50 Jahre liegt sie bei -1,30 [-2,98; 0,38] mit p=0,1286. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Außerdem besteht für den MCS ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1252). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt die MD [95%-KI] 1,90 [0,70; 3,10] mit p=0,0019 und bei Patienten ≥50 Jahre liegt sie bei 0,00 [-2,11; 2,11] mit p=1,0000. In der Gruppe der jüngeren Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Da der Unterschied

jedoch nicht klinisch relevant ist (SMD [95%-KI]: 0,20 [0,08; 0,33]), ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen nicht.

Unerwünschte Ereignisse

Mortalität

Bis Woche 48 verstarben vier (0,4%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TAF und kein SBR-Patient. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (POR [95%-KI]: 4,48 [0,56; 36,00], p=0,1580).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Bis Woche 48 wiesen 828 (86,3%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 399 (83,6%) SBR-Patienten mindestens ein **unerwünschtes Ereignis jeglicher Art** auf. Der Unterschied zwischen den Behandlung ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,24 [0,91; 1,68], p=0,1736).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region (p=0,1547). In der Gruppe der Patienten aus den USA beträgt das OR [95%-KI] 1,44 [1,00; 2,07] mit p=0,0515 und bei Patienten aus ex-USA ergibt es sich zu 0,89 [0,51; 1,55] mit p=0,6721. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen nicht.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bis Woche 48 bei 65 (6,8%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 35 (7,3%) SBR-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,92 [0,60; 1,41], p=0,6948).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch vorheriges Regime (p=0,1452). In der Gruppe der Patienten mit EFV/FTC/TDF als vorherigem Regime ergibt sich das OR [95%-KI] zu 2,08 [0,76; 5,67] mit p=0,1536, bei Patienten mit EVG/COBI/FTC/TDF als vorherigem Regime beträgt es 0,89 [0,40; 1,99] mit p=0,7828 und in der Gruppe der Patienten, deren bisheriges Regime ATV/Booster enthielt, beträgt es 0,64 [0,35; 1,18] mit p=0,1546. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen nicht.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Bei 84 (8,8%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 54 (11,3%) SBR-Patienten traten bis Woche 48 **unerwünschte Ereignisse Grad 3-4** auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 0,75 [0,52; 1,08], p=0,1218).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0949). In der Gruppe der kaukasischen Patienten ergibt sich das OR [95%-KI] zu 0,61 [0,39; 0,94] mit p=0,0244 und bei nicht-kaukasischen Patienten beträgt es 1,19 [0,61; 2,31] mit p=0,6036. Bei kaukasischen Patienten liegt somit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF vor.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen nicht.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Bis Woche 48 haben neun (0,9%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und zwölf (2,5%) SBR-Patienten die **Behandlung vorzeitig aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen**. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,33 [0,13; 0,84], p=0,0191). Dieses Ergebnis zeigt sich konsistent über alle Effektschätzer (POR, OR und RR) hinweg. Aus diesem Grund wird das POR für die Zusatznutzenableitung herangezogen.

Es besteht jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,1672). Dabei besteht in der Gruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,89], p=0,0417), der in der Gruppe der männlichen Patienten nicht besteht (POR [95%-KI]: 0,41 [0,16; 1,08], p=0,0714). Berücksichtigt man hier, dass durch die stratifizierte Betrachtung der Ereignisse nach Geschlecht vor allem in der Subgruppe der Frauen sehr wenige Ereignisse resultieren (keine EVG/COBI/FTC/TAF- und zwei SBR-Patientinnen brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab), scheint dieses Ergebnis vor dem Hintergrund des deutlich signifikanten Vorteils von EVG/COBI/FTC/TAF in der Gesamtpopulation und des numerischen Vorteils von EVG/COBI/FTC/TAF in der Gruppe der Männer, die mit nahezu 90% den deutlichen Großteil der Studienpopulation ausmachen, unplausibel. Effektschätzer, die auf sehr geringer Anzahl an Ereignissen basieren sind mit großer Unsicherheit behaftet. So kann sich eine Aussage mit nur einem Ereignis mehr oder weniger in einer der Behandlungsgruppen grundlegend ändern. Hier wird somit das Ergebnis der Gesamtpopulation herangezogen. Dieser Hinweis auf Effektmodifikation ist demnach nicht fazitrelevant.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen nicht.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Bei 199 (20,8%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm traten bis Woche 48 **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** auf. Im SBR-Arm war dies bei 60 Patienten (12,6%) der Fall. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 1,82 [1,33; 2,49], p=0,0002).

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,0498). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 2,06 [1,46; 2,90] mit p<0,0001 und bei weiblichen Patienten ergibt es sich zu 0,86 [0,39; 1,92] mit p=0,7126. Bei männlichen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Hier sollte die deutlich geringere Anzahl weiblicher Patienten in der Studie berücksichtigt werden.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen nicht.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten bis Woche 48 bei 161 EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten (16,8%) und bei 94 Patienten (19,7%) im SBR-Arm auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 0,82 [0,62; 1,09], p=0,1733).

Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen nicht.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

166 EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten (17,3%) und 75 SBR-Patienten (15,7%) wiesen bis Woche 48 **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)** auf. Auch hier besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,12 [0,83; 1,51], p=0,4488).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,1198). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 1,21 [0,88; 1,66] mit p=0,2365 und bei weiblichen Patienten ergibt es sich zu 0,54 [0,21; 1,42] mit p=0,2123. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen nicht.

Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)

Bis Woche 48 traten bei 312 (32,5%) EVG/COBI/FTC/TAF- und 136 (28,5%) SBR-Patienten **gastrointestinale Erkrankungen (SOC)** auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,21 [0,95; 1,54], p=0,1215).

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,013). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 1,35 [1,04; 1,74] mit p=0,0227 und bei weiblichen Patienten ergibt es sich zu 0,52 [0,26; 1,06] mit p=0,0703. In der Gruppe der männlichen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen nicht.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (SOC) traten bis Woche 48 bei 71 (7,4%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 34 (7,1%) SBR-Patienten auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 1,04 [0,68; 1,59], p=0,8501).

Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen nicht.

Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)

Es traten bis Woche 48 bei sechs (0,6%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und vier (0,8%) SBR-Patienten **Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)** auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht auch hier nicht (POR [95%-KI]: 0,74 [0,20; 2,75], p=0,6478).

Augenerkrankungen (SOC)

Bei 64 (6,7%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und 25 (5,2%) SBR-Patienten traten bis Woche 48 **Augenerkrankungen (SOC)** auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 1,29 [0,80; 2,08], p=0,2901).

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,044). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 1,66 [0,95; 2,89] mit p=0,0758 und bei weiblichen Patienten ergibt es sich zu 0,50 [0,18; 1,39] mit p=0,1860. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Beleg für Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Des Weiteren ergibt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (p=0,1930). Bei Patienten unter 50 Jahre beträgt das OR [95%-KI] 1,09 [0,64; 1,85] mit p=0,7509, über 50 Jahre ergibt sich ein OR [95%-KI] von 2,47 [0,81; 7,55] mit p=0,1124. Da kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen nicht.

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) traten bis Woche 48 bei 20 (2,1%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und acht (1,7%) SBR-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,25 [0,55; 2,86], p=0,5988).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1363). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt das OR [95%-KI] 0,83 [0,32; 2,12] mit p=0,6936 und bei Patienten ≥50 Jahre liegt es bei 4,55 [0,56; 36,91] mit p=0,1558. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Ein weiterer Hinweis auf Effektmodifikation besteht durch vorheriges Regime (p=0,1054). In der Gruppe der Patienten mit EFV/FTC/TDF als vorherigem Regime ergibt sich das OR [95%-KI] zu 3,04 [0,36; 25,50] mit p=0,3063, bei Patienten mit ATV/Booster als vorherigem Regime beträgt es 0,49 [0,16; 1,53] mit p=0,2184 und in der Gruppe der Patienten, deren bisheriges Regime EVG/COBI/FTC/TDF war, beträgt es 4,08 [0,51; 32,93] mit p=0,1868. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Außerdem besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Region (p=0,0223). In der Gruppe der Patienten aus den USA beträgt das OR [95%-KI] 3,72 [0,85; 16,37] mit p=0,0822 und bei Patienten aus ex-USA ergibt es sich zu 0,42 [0,13; 1,40] mit p=0,1598. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Beleg für Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen nicht.

Osteopenie (PT)

Bei 56 (5,8%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 22 (4,6%) SBR-Patienten traten bis Woche 48 **Osteopenien (PT)** auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 1,28 [0,77; 2,13], p=0,3349).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,0636). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt das OR [95%-KI] 0,99 [0,57; 1,72] mit p=0,9790 und bei Patienten ≥50 Jahre liegt es bei 4,40 [0,99; 19,62] mit p=0,0523. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Ein Beleg für Effektmodifikation besteht durch Geschlecht (p=0,0253). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 1,75 [0,96; 3,22] mit p=0,0701 und bei weiblichen Patienten ergibt es sich zu 0,44 [0,16; 1,26] mit p=0,1258. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Beleg auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Es besteht außerdem ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,1816). In der Gruppe der kaukasischen Patienten ergibt sich das OR [95%-KI] zu 1,91 [0,87; 4,21] mit p=0,1073 und bei nicht-kaukasischen Patienten beträgt es 0,94 [0,47; 1,86] mit p=0,8605. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Ein weiterer Hinweis auf Effektmodifikation besteht durch Region (p=0,1799). In der Gruppe der Patienten aus den USA beträgt das OR [95%-KI] 1,99 [0,86; 4,62] mit p=0,1072 und bei Patienten aus ex-USA ergibt es sich zu 0,96 [0,50; 1,86] mit p=0,9106. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis für Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Des Weiteren besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch vorheriges Regime (p=0,1948). In der Gruppe der Patienten mit EFV/FTC/TDF als vorherigem Regime ergibt sich das OR [95%-KI] zu 12,00 [0,70; 205,35] mit p=0,0863, bei Patienten mit ATV/Booster als vorherigem Regime beträgt es 1,10 [0,58; 2,07] mit p=0,7752 und in der Gruppe der Patienten, deren bisheriges Regime EVG/COBI/FTC/TDF enthielt, beträgt es 0,85 [0,33; 2,21] mit p=0,7406. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Osteoporose (PT)

Bei 24 (2,5%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 14 (2,9%) SBR-Patienten traten bis Woche 48 **Osteoporosen (PT)** auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,85 [0,44; 1,66], p=0,6310).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,0937). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt das OR [95%-KI] 0,57 [0,25; 1,27] mit p=0,1687 und bei Patienten ≥50 Jahre liegt es bei 2,08 [0,57; 7,63] mit p=0,2693. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

Tatsächlich als solche zu berücksichtigende **AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) gemäß aktueller EMA-Leitlinie** traten bis Woche 48 bei 15 (1,6%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und bei fünf (1,05%) Patienten im SBR-Arm auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,50 [0,54; 4,15], p=0,4351). Eine detaillierte Beschreibung der Ereignisse findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.5. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, stellen AIDS-definierende Ereignisse im hier vorliegenden Kontext keinen aussagekräftigen Parameter zur Bewertung der Wirksamkeit einer Behandlung dar. Entsprechend werden die beschriebenen Ergebnisse nicht in der Zusatznutzenableitung berücksichtigt.

Health Utilization Assessment

Im Vergleich des Anteils der Patienten die zwischen Baseline und Woche 48 mindestens eine **Hospitalisierung** (OR [95%]: 1,14 [0,81; 1,60], p=0,4543), einen **ungeplanten Arztbesuch aufgrund eines gesundheitlichen Problems** (OR [95%-KI]: 1,22 [0,96; 1,55], p=0,0970) bzw. einen **ungeplanten Besuch beim Spezialisten** (OR [95%-KI]: 0,99 [0,75; 1,31], p=0,9501) anhand des Health Utilization Assessments aufwiesen, besteht jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen nicht.

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.

Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich in der Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen durchgeführt:

- EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF

Der adjustierte indirekte Vergleich wird über den Brückenkomparator EVG/COBI/FTC/TDF durchgeführt.

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 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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

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

Tabelle 4-58: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM für indirekte Vergleiche

Studie	**Zulassungs studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
GS-US-292-0102 Phase-II	ja	ja	laufend	48 Wochen Offene Extensionsphase: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von EVG/COBI/FTC/TAF oder zum Stopp des Entwicklungs-programms	Randomisierte Phase: EVG/COBI/FTC/TAF STR (150/150/200/10 mg) + Placebo-to-match EVG/COBI/FTC/TDF STR EVG/COBI/FTC/TDF STR (150/150/200/245 mg) + Placebo-to-match EVG/COBI/FTC/TAF STR
GS-US-292-0104 Phase-III	ja	ja	laufend	96 Wochen Offene Extensionsphase: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von EVG/COBI/FTC/TAF oder zum Stopp des Entwicklungs-programms	EVG/COBI/FTC/TAF STR (150/150/200/10 mg) + Placebo-to-match EVG/COBI/FTC/TDF STR EVG/COBI/FTC/TDF STR (150/150/200/245 mg) + Placebo-to-match EVG/COBI/FTC/TAF STR

Studie	**Zulassungs studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
GS-US-292-0109 Phase-III	ja	ja	laufend	96 Wochen Offene Extensionsphase: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von EVG/COBI/FTC/TAF oder zum Stopp des Entwicklungs-programms	Wechsel zu EVG/COBI/FTC/TAF STR (150/150/200/10 mg) SBR (FTC/TDF + 3. Partner): • EVG/COBI/FTC/ TDF STR (150/150/200/ 245 mg) • EFV/FTC/TDF STR (600/200/245 mg) • ATV 300 mg + COBI 150 mg + FTC/TDF (200/245 mg) • ATV 300 mg + RTV 100 mg + FTC/TDF (200/245 mg)
GS-US-292-0111 Phase-III	ja	ja	laufend	96 Wochen Offene Extensionsphase: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von EVG/COBI/FTC/TAF oder zum Stopp des Entwicklungs-programms	EVG/COBI/FTC/TAF STR (150/150/200/10 mg) + Placebo-to-match EVG/COBI/FTC/TDF STR EVG/COBI/FTC/TDF STR (150/150/200/245 mg) + Placebo-to-match EVG/COBI/FTC/TAF STR
GS-US-236-0128 Phase-IIIB	nein	ja	laufend	48 Wochen	EVG/ COBI/FTC/TDF STR (150/150/200/245 mg) + Placebo-to-match ATV 300 mg + RTV 100 mg + FTC/TDF (200/245 mg) ATV 300 mg + RTV 100 mg + FTC/TDF (200/245 mg) + Placebo to match EVG/COBI/FTC/TDF STR (150/150/200/245 mg)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Offene Extensionsphase: 48 Wochen: Patienten aus dem EVG/COBI/FTC/TDF STR-Arm setzen ihre Therapie fort 2. Randomisierte Phase: Patienten aus dem ATV/r+FTC/TDF-Arm werden re-randomisiert (3:1) auf EVG/COBI/FTC/TAF STR oder ATV/r+FTC/TDF (offen)	2. Randomisierte Phase EVG/COBI/FTC/TAF STR (150/150/200/10 mg) ATV 300 mg + RTV 100 mg + FTC/TDF (200/245 mg)
GS-US-292-0119 Phase-III	nein	ja	laufend	48 Wochen	EVG/COBI/FTC/TAF STR (150/150/200/10 mg) + DRV (800 mg) SBR
GS-US-292-0117 Phase-III	nein	ja	laufend	10 Tage (Teil 1)	TAF (25 mg) zusätzlich zur bestehenden Therapie Placebo-to-match TAF zusätzlich zur bestehenden Therapie
				14 Tage Washout	
				48 Wochen (Teil 2) Patienten, die in Teil 1 TAF erhalten haben und eine Abnahme der HIV-1-RNA-Kopien um mehr als 0,5 $\log_{10}$ hatten und Patienten, die in Teil 1 Placebo erhalten haben, unabhängig von der Änderung der Viruslast	EVG/COBI/FTC/TAF STR (150/150/200/10 mg) + ATV (300 mg)

/r=Geboostert mit Ritonavir, ATV=Atazanavir, COBI=Cobicistat, DRV=Darunavir, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, RNA=Ribonukleinsäure, RTV=Ritonavir, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, STR=Single-Tablet Regimen, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-58 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 4-58 haben den Stand vom 15. Oktober 2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-58 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
GS-US-292-0109	Diese Studie wurde für einen direkten Vergleich in Abschnitt 4.3.1 eingeschlossen
GS-US-236-0128	Es handelt sich hier um eine laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse zu EVG/COBI/FTC/TAF verfügbar sind.
GS-US-292-0119	Die Intervention EVG/COBI/FTC/TAF wird nicht labelkonform eingesetzt: EVG/COBI/FTC/TAF ist nicht in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zugelassen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).
GS-US-292-0117	Die randomisierte Studiendauer beträgt lediglich 10 Tage und enthält nicht das zbAM.
COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralafenamid, zbAM=zu bewertendes Arzneimittel	

4.3.2.1.1.2 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.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF in der Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen wird ein adjustierter indirekter Vergleich herangezogen, da für diese Teilpopulation keine Studien vorliegen, die einen direkten Vergleich zwischen dem zbAM und der zVT EFV in Kombination mit FTC/TDF oder ABC/3TC ermöglichen.

Entsprechend der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Tabelle 4-11 und Tabelle 4-58) stehen in der Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen für einen indirekten Vergleich drei Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Verfügung: GS-US-292-0102, GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111. Die Studie GS-US-292-0109 in der Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen stellt einen direkten Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF mit der zVT dar und wurde entsprechend in Abschnitt 4.3.1 eingeschlossen.

Alle drei in Frage kommenden Studien vergleichen das zbAM EVG/COBI/FTC/TAF mit EVG/COBI/FTC/TDF. Der indirekte Vergleich wird entsprechend über den Brückenkomparator EVG/COBI/FTC/TDF durchgeführt. Deshalb wurde eine Suche nach RCT mit EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zur zVT EFV in Kombination mit FTC/TDF oder ABC/3TC durchgeführt, um einen indirekten Vergleich zu ermöglichen.

Suche nach dem zbAM

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel EVG/COBI/FTC/TAF wurde am 19. Oktober 2015 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 28 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden. Die Selektion erfolgte für die Teilpopulationen der antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen und es wurde nach Publikationen mit dem Brückenkomparator EVG/COBI/FTC/TDF als Vergleichstherapie selektiert.

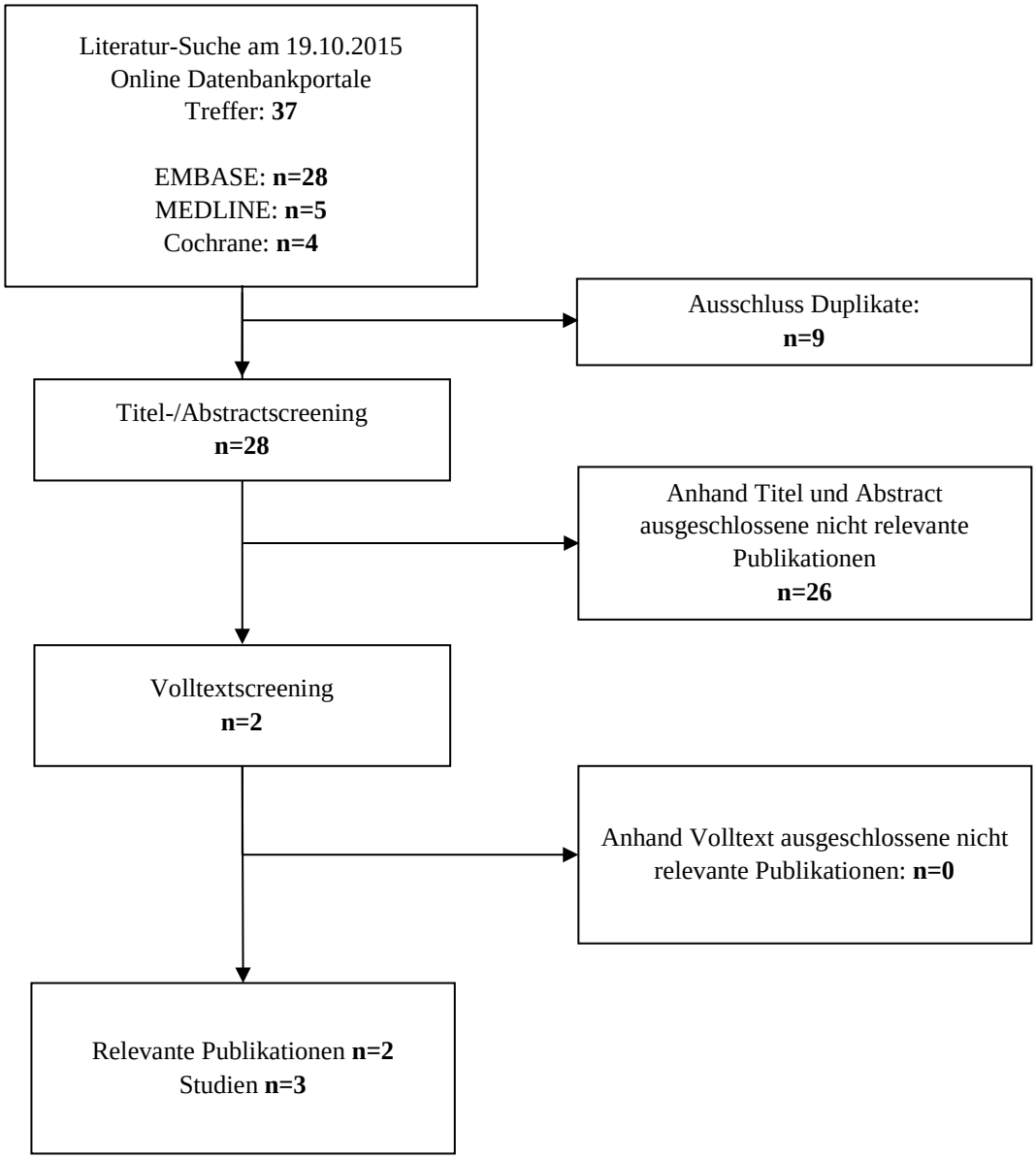


Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten

Es wurden zwei Publikation zu insgesamt drei Studien identifiziert, die für die Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten relevant sind. Es handelt sich hier um eine Publikation zur Phase-II-Studie GS-US-292-0102 (Sax et al., 2014 [104]) und eine Publikation zu den beiden Phase-III-Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 (Sax et al., 2015 [105]). In diesen drei Studien wird das zbAM EVG/COBI/FTC/TAF mit dem Brückenkomparator EVG/COBI/FTC/TDF verglichen.

Suche nach der zVT

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit der zVT wurde am 19. Oktober 2015 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 2.466 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

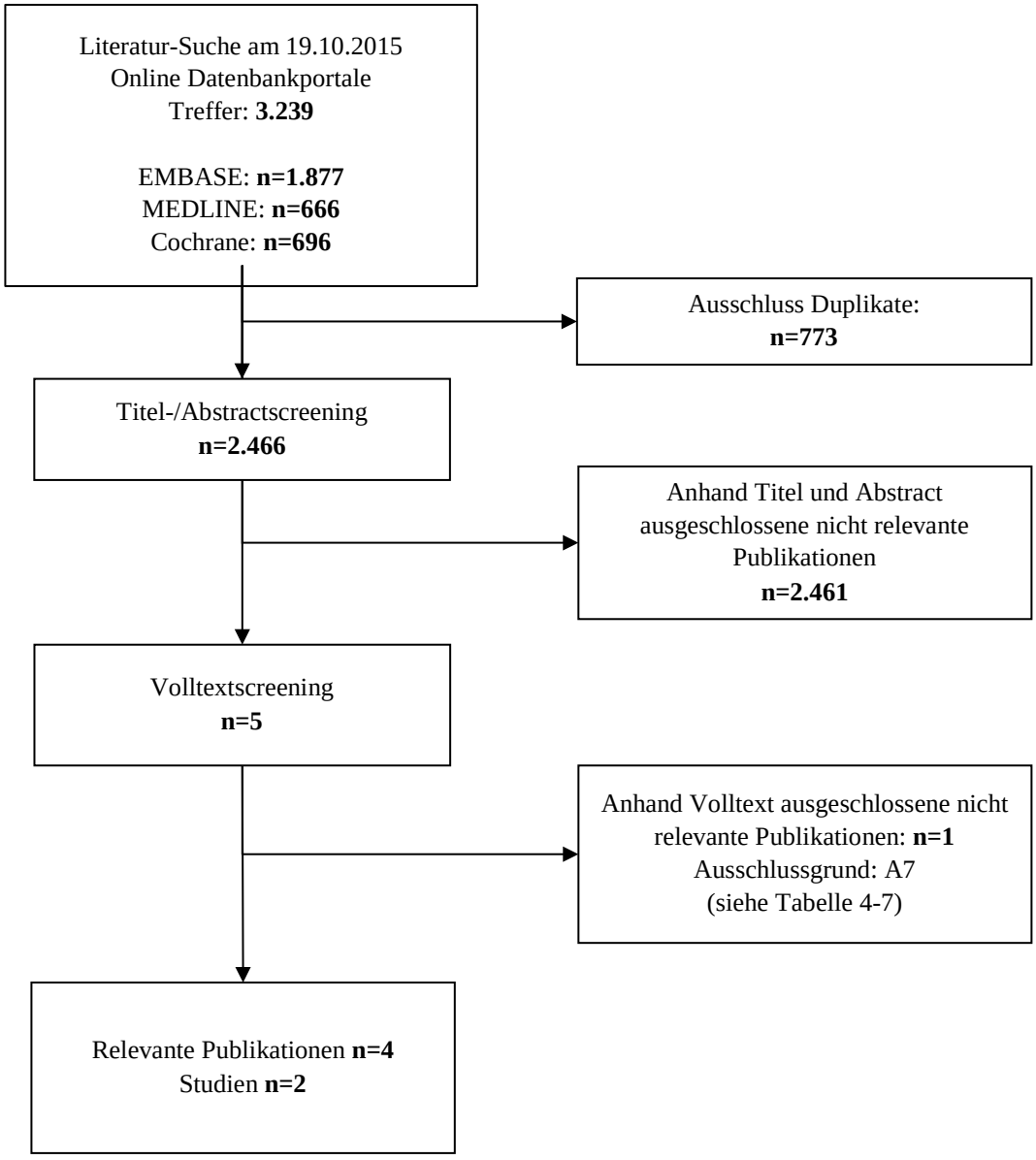


Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zVT EFV (in Kombination mit FTC/TDF oder ABC/3TC) bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten

Die bibliografische Literaturrecherche nach der zVT EFV (in Kombination mit FTC/TDF oder ABC/3TC) in der Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen

Patienten identifizierte vier relevante Publikationen zu zwei Studien, inklusive einem Erratum zu einer der Publikationen. Dabei handelt es sich um eine Publikationen von Cohen et al. zur Studie GS-US-236-0104 [106] und um zwei Publikationen von Sax et al. [107, 108] und Zolopa et al. zur Studie GS-US-236-0102 [109].

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-58) 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 4-60: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)
Studien des pharmazeutischen Unternehmers für indirekte Vergleiche				
GS-US-292-0102	clinicaltrials.gov (NCT01497899) [110] ICTRP (NCT01497899) [111]	ja	ja [104]	laufend
GS-US-292-0104	clinicaltrials.gov (NCT01780506) [112] ICTRP (NCT01780506) [113] EU-CTR (Eudra-CT Nummer: 2012-004458-27) [114] PharmNet.Bund (2012-004458-27) [115]	ja	ja [105]	laufend

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)
GS-US-292-0111	clinicaltrials.gov (NCT01797445) [116] ICTRP (NCT01797445) [117] EU-CTR (Eudra-CT Nummer: 2013-000102-37) [118] PharmNet.Bund (2013-000102-37) [119]	ja	ja [105]	laufend
Studien mit der zVT				
GS-US-236-0102	clinicaltrials.gov (NCT01095796) [120] ICTRP (NCT01095796) [121]	nein	ja [107-109]	abgeschlossen
GS-US-236-0104	clinicaltrials.gov (NCT00869557) [122] ICTRP (NCT00869557) [123]	nein	ja [106]	abgeschlossen

[a] Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-60 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 4-60 haben den Stand vom 21. Oktober 2015.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 4-61: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktiv kontrolliert, zbAM						
GS-US-292-0102	ja	ja	nein	ja [124]	ja [110, 111]	ja [104]
GS-US-292-0104	ja	ja	nein	ja [125, 126]	ja [112-115]	ja [105]
GS-US-292-0111	ja	ja	nein	ja [127, 128]	ja [116-119]	ja [105]
aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
GS-US-236-0102	nein	ja	nein	ja [129, 130]	ja [120, 121]	ja [107-109]
GS-US-236-0104	nein	ja	nein	ja [131]	ja [122, 123]	ja [106]

[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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (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.

zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Die beiden Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 wurden beide mit der fixen Kombination EFV/FTC/TDF als Vergleichstherapie durchgeführt; untersuchte Patientenpopulation waren jeweils antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion. Auch wenn EFV/FTC/TDF – EFV/FTC/TDF ist in Europa nur für vorbehandelte, virologisch supprimierte Patienten zugelassen [41] – hier rein formal außerhalb seiner in Deutschland gültigen Zulassung gegeben wurde, sind diese beiden Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung dennoch einzuschließen und zur Ableitung eines

Nutzens respektive Zusatznutzens geeignet. Dies bestätigt auch der G-BA: „Die Geschäftsstelle erklärt, dass der Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aufgrund der jeweilige Wirkstoffe und deren Dosierungen erfolgt, nicht aber aufgrund der Unterschiede in der Art der Anwendung, wie z. B des ‚Single-Tablet-Regimen'" [132].

Aus Übersichtlichkeitsgründen werden die in Tabelle 4-61 aufgeführten Studien im Weiteren mit G292-0102, G292-0104, G292-0111, G236-0102 und G236-0104 abgekürzt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-62: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Studien mit dem zbAM für indirekte Vergleiche						
G292-0102	RCT, doppelblind, Phase-II, aktiv-kontrolliert, multizentrisch	Antiretroviral nicht-vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene	EVG/COBI/FTC/TAF (n=113) EVG/COBI/FTC/TDF (n=58)	Screening: 35 Tage Behandlung: Kontrolliert: mindestens 48 Wochen Offen: bis Produkt kommerziell verfügbar oder Gilead das Forschungsprogramm dazu stoppt Follow-Up: 30 Tage	37 amerikanische Zentren (USA: 36, Puerto Rico: 1) Studienperiode: 12/2011-03/2014 (Woche 96 Interimbericht)	Primärer Endpunkt: Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 24 Sekundäre Endpunkte: Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48 Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA <20 Kopien/mL zu Woche 48 Veränderung der CD4-Zellzahl Unerwünschte Ereignisse

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
G292-0104	RCT, doppelblind, Phase-III, aktiv-kontrolliert, multizentrisch	Antiretroviral nicht-vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene	EVG/COBI/FTC/TAF (n=438) EVG/COBI/FTC/TDF (n=434)	Screening: 30 Tage Behandlung: Kontrolliert: mindestens 96 Wochen Offen: bis Produkt kommerziell verfügbar oder Gilead das Forschungsprogramm dazu stoppt Follow-Up: 30 Tage	120 Zentren weltweit (USA: 82, Spanien: 9, Kanada: 8, Thailand: 6, Australien: 5, Schweiz: 3, Österreich: 2, Belgien: 2 Italien: 1, Japan: 1, UK: 1) Studienperiode: 12/2012-08/2014 (Woche 48 Interimbericht)	Primärer Endpunkt: Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48 Sekundäre Endpunkte: Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 96 Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA <20 Kopien/mL zu Woche 48 Veränderung der CD4-Zellzahl EQ-5D-3L SF-36 Health Utilization Assessment Unerwünschte Ereignisse

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
G292-0111	RCT, doppelblind, Phase-III, aktiv-kontrolliert, multizentrisch	Antiretroviral nicht-vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene	EVG/COBI/FTC/TAF (n=435) EVG/COBI/FTC/TDF (n=437)	Screening: 30 Tage Behandlung: Kontrolliert: mindestens 96 Wochen Offen: bis Produkt kommerziell verfügbar oder Gilead das Forschungsprogramm dazu stoppt Follow-Up: 30 Tage	121 Zentren weltweit (USA:82, UK: 10, Frankreich: 9, Kanada: 5, Italien: 4. Portugal: 4, Mexiko: 2, Niederlande: 2, Schweden: 2, Dominikanische Republik: 1) Studienperiode: 03/2013-09/2014 (Woche 48 Interimbericht)	Primärer Endpunkt: Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48 Sekundäre Endpunkte: Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 96 Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA <20 Kopien/mL zu Woche 48 Veränderung der CD4-Zellzahl EQ-5D-3L SF-36 Health Utilization Assessment Unerwünschte Ereignisse

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche						
G236-0102	RCT, doppelblind, Phase-III, aktiv-kontrolliert, multizentrisch	Antiretroviral nicht-vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene	EVG/COBI/FTC/TDF (n=353) EFV/FTC/TDF (n=354)	Screening: 35 Tage Behandlung: Kontrolliert: mindestens 96 Wochen Offen: bis Produkt kommerziell verfügbar oder Gilead das Forschungsprogramm dazu stoppt Follow-Up: 30 Tage	102 amerikanische Zentren (USA: 97, Puerto Rico: 5) Studienperiode: 03/2010-08/2011 (Woche 48 Interimbericht) 03/2010-07/2012 (Woche 96 Interimbericht)	Primärer Endpunkt: Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48 Sekundäre Endpunkte: Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 96 Veränderung der CD4-Zellzahl Unerwünschte Ereignisse
G236-0104	RCT, doppelblind, Phase-II, aktiv-kontrolliert, multizentrisch	Antiretroviral nicht-vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene	EVG/COBI/FTC/TDF (n=48) EFV/FTC/TDF (n=23)	Screening: 28 Tage Behandlung: Kontrolliert: mindestens 48 Wochen Offen: bis Produkt kommerziell verfügbar oder Gilead das Forschungsprogramm dazu stoppt	30 amerikanische Zentren (USA: 30) Studienperiode: 03/2009-05/2011 (Woche 96 Interimbericht)	Primärer Endpunkt: Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 24 Sekundäre Endpunkte: Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				Follow-Up: 30 Tage		<50 Kopien/mL zu Woche 48 Veränderung der CD4-Zellzahl Unerwünschte Ereignisse

CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, EQ-5D-3L=EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, n=Anzahl Patienten in der Kategorie, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RNA=Ribonukleinsäure, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-63: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**	**EFV/F/ TDF (zVT)**	**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Studien mit dem zbAM für indirekte Vergleiche				
G292-0102	150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 10 mg TAF einmal täglich oral + Placebo		150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 245 mg TDF einmal täglich oral + Placebo	Screening: 35 Tage Behandlung: 48 Wochen + Zeit bis zur Entblindung (Patienten kamen alle 12 Wochen zur Visite) Anschließend: Roll-over in offene Studie bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Medikaments oder bis Gilead das Forschungsprogramm dazu stoppt oder Follow-Up: 30 Tage Beide Behandlungsregime wurden als Fixkombination gegeben
G292-0104	150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 10 mg TAF einmal täglich oral + Placebo		150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 245 mg TDF einmal täglich oral + Placebo	Screening: 30 Tage Behandlung: 96 Wochen + Zeit bis zur Entblindung (Patienten kamen alle 12 Wochen zur Visite) Anschließend: Roll-over in offene Studie bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Medikaments oder bis Gilead das Forschungsprogramm dazu stoppt oder Follow-Up: 30 Tage Beide Behandlungsregime wurden als Fixkombination gegeben
G292-0111	150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 10 mg TAF einmal täglich oral + Placebo		150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 245 mg TDF einmal täglich oral + Placebo	Screening: 30 Tage Behandlung: 96 Wochen + Zeit bis zur Entblindung (Patienten kamen alle 12 Wochen zur Visite) Anschließend: Roll-over in offene Studie bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Medikaments oder bis Gilead das Forschungsprogramm dazu stoppt oder

Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**	**EFV/F/ TDF (zVT)**	**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
				Follow-Up: 30 Tage Beide Behandlungsregime wurden als Fixkombination gegeben
Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche				
G236-0102		600 mg EFV, 200 mg FTC, 245 mg TDF einmal täglich oral + Placebo	150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 245 mg TDF einmal täglich oral + Placebo	Screening: 35 Tage Behandlung: 96 Wochen + Zeit bis zur Entblindung (Patienten kamen alle 12 Wochen zur Visite) Anschließend: Roll-over in offene Studie bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Medikaments oder bis Gilead das Forschungsprogramm dazu stoppt oder Follow-Up: 30 Tage Beide Behandlungsregime wurden als Fixkombination gegeben
G236-0104		600 mg EFV, 200 mg FTC, 245 mg TDF einmal täglich oral + Placebo	150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 245 mg TDF einmal täglich oral + Placebo	Screening: 28 Tage Behandlung: 48 Wochen + Zeit bis zur Entblindung (Woche 60) Anschließend: Roll-over in offene Studie bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Medikaments oder bis Gilead das Forschungsprogramm dazu stoppt oder Follow-Up: 30 Tage Beide Behandlungsregime wurden als Fixkombination gegeben

C/ COBI=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F/ FTC=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxilfumarat, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-64: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche (Alter, Geschlecht, BMI; Safety-Population)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht w/m (%)	Baseline BMI (kg/m^2) MW (SD)
Studien mit dem zbAM für indirekte Vergleiche				
G292-0102				
EVG/C/F/TAF	112	35 (11,3)	3,6/96,4	26,0 (4,31)
EVG/C/F/TDF	58	37 (10,6)	1,7/98,3	25,5 (4,41)
G292-0104				
EVG/C/F/TAF	435	35 (10,0)	16,3/83,7	25,3 (4,88)
EVG/C/F/TDF	432	36 (10,5)	13,0/87,0	25,3 (5,32)
G292-0111				
EVG/C/F/TAF	431	35 (10,8)	14,4/85,6	25,7 (5,56)
EVG/C/F/TDF	435	36 (10,9)	16,3/83,7	25,8 (4,91)
Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche				
G236-0102				
EFV/F/TDF	352	38 (10,6)	10,2/89,8	26,1 (5,2)
EVG/C/F/TDF	348	38 (10,4)	11,8/88,2	26,7 (5,9)
G236-0104				
EFV/F/TDF	23	35 (9,6)	8,7/91,3	27,8 (4,2)
EVG/C/F/TDF	48	36 (8,9)	8,3/91,7	25,9 (3,6)

BMI=Body Mass Index, C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-65: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche (Rasse, Safety-Population)

Studie Gruppe	Rasse n (%)					
	Kaukasisch	Asiatisch	Schwarz (bzw. afrikanischer oder afro-amerikanischer Abstammung)	Indianer/ Urein-wohner Alaskas	Hawaii-aner/ Pazifik-insulaner	Andere
Studien mit dem zbAM für indirekte Vergleiche						
G292-0102						
EVG/C/F/TAF	74 (66,1)	3 (2,7)	35 (31,3)	0	k.A.	k.A.
EVG/C/F/TDF	40 (69,0)	1 (1,7)	16 (27,6)	1 (1,7)	k.A.	k.A.
G292-0104						
EVG/C/F/TAF	250 (57,5)	76 (17,5)	94 (21,6)	4 (0,9)	1 (0,2)	10 (2,3)
EVG/C/F/TDF	255 (59,0)	77 (17,8)	81 (18,8)	5 (1,2)	3 (0,7)	11 (2,5)

Studie Gruppe	Rasse n (%)					
	Kaukasisch	Asiatisch	Schwarz (bzw. afrikanischer oder afro-amerikanischer Abstammung)	Indianer/ Urein-wohner Alaskas	Hawaii-aner/ Pazifik-insulaner	Andere
G292-0111						
EVG/C/F/TAF	235 (54,5)	15 (3,5)	129 (29,9)	1 (0,2)	4 (0,9)	47 (10,9)
EVG/C/F/TDF	243 (55,9)	12 (2,8)	132 (30,3)	3 (0,7)	1 (0,2)	44 (10,1)
Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche						
G236-0102						
EFV/F/TDF	227 (64,5)	10 (2,8)	91 (25,9)	4 (1,1)	1 (0,3)	19 (5,4)
EVG/C/F/TDF	214 (61,5)	6 (1,7)	106 (30,5)	2 (0,6)	4 (1,1)	16 (4,6)
G236-0104						
EFV/F/TDF	18 (78,3)	0	5 (21,7)	0	k.A.	0
EVG/C/F/TDF	33 (68,8)	1 (2,1)	12 (25,0)	1 (2,1)	k.A.	1 (2,1)

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, k.A.=Keine Angaben, n=Anzahl Patienten in der Kategorie, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-66: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche (Ethnische Abstammung, Safety-Population)

Studie Gruppe	Ethnische Abstammung n (%)	
	Hispanisch/Latino	Nicht hispanisch/Latino
Studien mit dem zbAM für indirekte Vergleiche		
G292-0102		
EVG/C/F/TAF	25 (22,3)	87 (77,7)
EVG/C/F/TDF	11 (19,0)	47 (81,0)
G292-0104		
EVG/C/F/TAF	60 (13,8)	375 (86,2)
EVG/C/F/TDF	70 (16,2)	362 (83,8)
G292-0111		
EVG/C/F/TAF	107 (24,8)	323 (74,9)
EVG/C/F/TDF	97 (22,4)	336 (77,4)
Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche		
G236-0102		
EFV/F/TDF	85 (24,1)	267 (75,9)
EVG/C/F/TDF	82 (23,6)	266 (76,4)
G236-0104		
EFV/F/TDF	3 (13,0)	20 (87,0)
EVG/C/F/TDF	4 (8,3)	44 (91,7)

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-67: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche (Baseline HIV-1-RNA; Safety-Population)

Studie Gruppe	Baseline HIV-1-RNA (log_{10} Kopien/mL) Mittelwert (SD)	Baseline HIV-1-RNA Kopien/mL n (%)	
		≤100.000	>100.000
Studien mit dem zbAM für indirekte Vergleiche			
G292-0102			
EVG/C/F/TAF	4,63 (0,572)	93 (83,0)	19 (17,0)
EVG/C/F/TDF	4,69 (0,577)	42 (72,4)	16 (27,6)
G292-0104			
EVG/C/F/TAF	4,55 (0,682)	331 (76,1)	104 (23,9)
EVG/C/F/TDF	4,55 (0,674)	336 (77,8)	96 (22,2)
G292-0111			
EVG/C/F/TAF	4,53 (0,647)	339 (78,7)	92 (21,3)
EVG/C/F/TDF	4,50 (0,690)	336 (77,2)	99 (22,8)
Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche			
G236-0102			
EFV/F/TDF	4,78 (0,564)	236 (67,0)	116 (33,0)
EVG/C/F/TDF	4,73 (0,602)	230 (66,1)	118 (33,9)
G236-0104			
EFV/F/TDF	4,58 (0,575)	18 (78,3)	5 (21,7)
EVG/C/F/TDF	4,59 (0,584)	37 (77,1)	11 (22,9)

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, RNA=Ribonukleinsäure, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-68: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche (Baseline CD4-Zellzahl; Safety-Population)

Studie Gruppe	CD4-Zellzahl zu Baseline (/µL) Mittelwert (SD)	CD4-Zellzahl zu Baseline (/µL) n (%)				
		<50	≥50-<200	≥200-<350	≥350-<500	≥500
Studien mit dem zbAM für indirekte Vergleiche						
G292-0102						
EVG/C/F/TAF	404 (181,6)	2 (1,8)	12 (10,7)	32 (28,6)	33 (29,5)	33 (29,5)
EVG/C/F/TDF	394 (209,6)	1 (1,7)	10 (17,2)	14 (24,1)	17 (29,3)	16 (27,6)
G292-0104						
EVG/C/F/TAF	437 (223,7)	10 (2,3)	48 (11,0)	103 (23,7)	122 (28,0)	152 (34,9)
EVG/C/F/TDF	426 (212,3)	12 (2,8)	41 (9,5)	111 (25,7)	135 (31,3)	133 (30,8)
G292-0111						
EVG/C/F/TAF	414 (206,8)	14 (3,3)	40 (9,3)	115 (26,7)	134 (31,2)	127 (29,5)
EVG/C/F/TDF	431 (226,8)	15 (3,4)	49 (11,3)	89 (20,5)	149 (34,3)	133 (30,6)

Studie Gruppe	CD4-Zellzahl zu Baseline (/µL) Mittelwert (SD)	CD4-Zellzahl zu Baseline (/µL) n (%)				
		<50	≥50-<200	≥200-<350	≥350-<500	≥500
Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche						
G236-0102						
EFV/F/TDF	382 (170,2)	6 (1,7)	45 (12,8)	96 (27,3)	136 (38,6)	69 (19,6)
EVG/C/F/TDF	391 (188,6)	7 (2,0)	36 (10,3)	112 (32,2)	113 (32,5)	80 (23,0)
G236-0104						
EFV/F/TDF	454 (137,6)	0	0	8 (34,8)	5 (21,7)	10 (43,5)
EVG/C/F/TDF	378 (179,8)	0	7 (14,6)	17 (35,4)	14 (29,2)	10 (20,8)

CD4=Cluster of Differentiation 4, C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-69: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche (Krankheitsstatus, eGFR; Safety-Population)

Studie Gruppe	HIV Krankheitsstatus n (%)			$eGFR_{CG}$ (mL/min) Mittelwert (SD)
	Asymptomatisch	Symptomatische HIV-Infektionen	AIDS	
Studien mit dem zbAM für indirekte Vergleiche				
G292-0102				
EVG/C/F/TAF	99 (88,4)	9 (8,0)	4 (3,6)	120,4 (30,77)
EVG/C/F/TDF	52 (89,7)	5 (8,6)	1 (1,7)	114,8 (23,72)
G292-0104				
EVG/C/F/TAF	402 (92,6)	23 (5,3)	9 (2,1)	121,6 (29,49)
EVG/C/F/TDF	406 (94,2)	15 (3,5)	10 (2,3)	118,5 (31,71)
G292-0111				
EVG/C/F/TAF	378 (88,1)	30 (7,0)	21 (4,9)	120,0 (32,20)
EVG/C/F/TDF	396 (91,7)	20 (4,6)	16 (3,7)	118,8 (29,76)
Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche				
G236-0102				
EFV/F/TDF	295 (83,8)	33 (9,4)	24 (6,8)	120,4 (33,66)
EVG/C/F/TDF	290 (83,3)	30 (8,6)	28 (8,0)	120,9 (31,63)
G236-0104				
EFV/F/TDF	22 (95,7)	0	1 (4,3)	131,3 (31,17)
EVG/C/F/TDF	40 (83,3)	5 (10,4)	3 (6,3)	131,2 (33,63)

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (Kreatinin-Clearance), EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-70: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche (Adhärenz; Safety-Population)

Studie Gruppe	Anzahl Patienten, die mindestens eine Flasche wieder zurückgaben n (%)	Adhärenzrate[a] n (%)				Adhärenzrate[a] Mittelwert (SD)
		<80%	≥80-<90%	≥90-<95%	≥95%	
Studien mit dem zbAM für indirekte Vergleiche						
Bis Woche 48/Ende randomisierte Phase						
G292-0102[b,c,d]						
EVG/C/F/TAF	111 (99,1)	1 (0,9)	8 (7,2)	17 (15,3)	85 (76,6)	96,5 (4,39)
EVG/C/F/TDF	58 (100,0)	0	9 (15,5)	5 (8,6)	44 (75,9)	96,1 (5,06)
G292-0104[c,d]						
EVG/C/F/TAF	434 (99,8)	9 (2,1)	18 (4,1)	40 (9,2)	367 (84,6)	97,1 (5,07)
EVG/C/F/TDF	429 (99,3)	5 (1,2)	23 (5,4)	54 (12,6)	347 (80,9)	97,0 (5,48)
G292-0111[c,d]						
EVG/C/F/TAF	428 (99,3)	9 (2,1)	22 (5,1)	61 (14,3)	336 (78,5)	96,5 (5,95)
EVG/C/F/TDF	432 (99,3)	7 (1,6)	27 (6,3)	49 (11,3)	349 (80,8)	97,0 (4,64)
Bis Woche 96						
G292-0104[d,f]						
EVG/C/F/TAF	434 (99,8)	7 (1,6)	31 (7,1)	51 (11,8)	345 (79,5)	96,7 (5,27)
EVG/C/F/TDF	429 (99,3)	4 (0,9)	23 (5,4)	63 (14,7)	339 (79,0)	96,9 (4,98)
G292-0111[d,f]						
EVG/C/F/TAF	428 (99,3)	11 (2,6)	23 (5,4)	70 (16,4)	324 (75,7)	96,1 (5,74)
EVG/C/F/TDF	432 (99,3)	7 (1,6)	40 (9,3)	57 (13,2)	328 (75,9)	96,4 (4,91)
Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche						
Bis Woche 48/Ende randomisierte Phase						
G236-0102[c,d]						
EFV/F/TDF	349 (99,1)	8 (2,3)	28 (8,0)	53 (15,2)	260 (74,5)	96,0 (6,43)
EVG/C/F/TDF	346 (99,4)	3 (0,9)	20 (5,8)	63 (18,2)	260 (75,1)	96,4 (4,98)
G236-0104[b,e]						
EFV/F/TDF	22 (95,7)	0	1 (4,5)	4 (18,2)	17 (77,3)	97,0 (4,23)
EVG/C/F/TDF	46 (95,8)	1 (2,2)	1 (2,2)	11 (23,9)	33 (71,7)	95,7 (6,59)

Studie Gruppe	Anzahl Patienten, die mindestens eine Flasche wieder zurückgaben n (%)	Adhärenzrate[a] n (%)				Adhärenz-rate[a] Mittelwert (SD)
		<80%	≥80-<90%	≥90-<95%	≥95%	
Bis Woche 96						
G236-0102[d,f]						
EFV/F/TDF	349 (99,1)	6 (1,7)	33 (9,5)	47 (13,5)	263 (75,4)	96,0 (6,22)
EVG/C/F/TDF	346 (99,4)	3 (0,9)	22 (6,4)	65 (18,8)	256 (74,0)	96,2 (5,14)

[a] Adhärenz-Rate berechnet sich basierend auf der Anzahl an Patienten, die mindestens eine Flasche zurückgaben

[b] während randomisierter Phase

[c] während der ersten 48 Wochen Behandlung

[d] Adhärenz-Rate wurde berechnet basierend nur auf Anzahl der aktiven Medikamente

[e] Adhärenz-Rate war wie folgt definiert: 100 x (Gesamtanzahl eingenommener Tabletten / Gesamtanzahl verschriebener Tabletten)

[f] während 96 Wochen Behandlung

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-71: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM für indirekte Vergleiche

Disposition	G292-0102		G292-0104		G292-0111	
	EVG/C/F/TAF n (%)	EVG/C/F/TDF n (%)	EVG/C/F/TAF n (%)	EVG/C/F/TDF n (%)	EVG/C/F/TAF n (%)	EVG/C/F/TDF n (%)
Randomisiert	113	58	438	434	435	437
Behandlung erhalten	112 (100,0)	58 (100,0)	435 (100,0)	432 (100,0)	431 (100,0)	435 (100,0)
Woche 48 (G292-0104 und G292-0111) bzw. randomisierte Phase[a] (G292-0102) bis zum Daten Cut-off in Behandlung abgeschlossen	105 (93,8)	53 (91,4)	413 (94,9)	400 (92,6)	408 (94,7)	396 (91,0)
Vorzeitig abgebrochen (inkl. Gründe)	7 (6,3)	5 (8,6)	22 (5,1)	32 (7,4)	23 (5,3)	39 (9,0)
Unerwünschtes Ereignis	4 (3,6)	0	4 (0,9)	6 (1,4)	4 (0,9)	7 (1,6)
Tod	0	0	0	0	1 (0,2)	2 (0,5)
Schwangerschaft	0	0	0	1 (0,2)	0	4 (0,9)
Fehlende Wirksamkeit	0	1 (1,7)	0	2 (0,5)	2 (0,5)	1 (0,2)
Entscheidung des Prüfarztes	0	0	0	1 (0,2)	0	6 (1,4)
Einverständnis zurückgezogen	0	1 (1,7)	8 (1,8)	7 (1,6)	4 (0,9)	9 (2,1)
Lost-to-follow-up	2 (1,8)	2 (3,4)	5 (1,1)	9 (2,1)	10 (2,3)	9 (2,1)
Non-Compliance	1 (0,9)	1 (1,7)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	0
Protokollverletzung	0	0	4 (0,9)	5 (1,2)	1 (0,2)	1 (0,2)

Disposition	G292-0102		G292-0104		G292-0111	
	EVG/C/F/TAF n (%)	EVG/C/F/TDF n (%)	EVG/C/F/TAF n (%)	EVG/C/F/TDF n (%)	EVG/C/F/TAF n (%)	EVG/C/F/TDF n (%)
Studie durch Sponsor abgebrochen	0	0	0	0	0	0
Woche 48 (G292-0104 und G292-0111) bzw. randomisierte Phase[a] (G292-0102) bis zum Daten Cut-off in Studie abgeschlossen	105 (93,8)	53 (91,4)	414 (95,2)	405 (93,8)	413 (95,8)	407 (93,6)
Vorzeitig abgebrochen (inkl. Gründe)	5 (4,5)	5 (8,6)	21 (4,8)	27 (6,3)	18 (4,2)	28 (6,4)
Unerwünschtes Ereignis	1 (0,9)	0	3 (0,7)	4 (0,9)	2 (0,5)	0
Tod	0	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,5)
Schwangerschaft	0	0	0	0	0	0
Fehlende Wirksamkeit	0	1 (1,7)	0	1 (0,2)	0	1 (0,2)
Entscheidung des Prüfarztes	1 (0,9)	0	0	0	0	6 (1,4)
Einverständnis zurückgezogen	0	1 (1,7)	9 (2,1)	7 (1,6)	4(0,9)	9 (2,1)
Lost-to-follow-up	3 (2,7)	2 (3,4)	5 (1,1)	10 (2,3)	10 (2,3)	9 (2,1)
Non-Compliance	0	1 (1,7)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	0
Protokollverletzung	0	0	3 (0,7)	3 (0,7)	0	1 (0,2)
Studie durch Sponsor abgebrochen	0	0	0	0	0	0

Disposition	G292-0102		G292-0104		G292-0111	
	EVG/C/F/TAF n (%)	EVG/C/F/TDF n (%)	EVG/C/F/TAF n (%)	EVG/C/F/TDF n (%)	EVG/C/F/TAF n (%)	EVG/C/F/TDF n (%)
Woche 96 bis zum Daten Cut-off in Behandlung abgeschlossen	-	-	399 (91,7)	382 (88,4)	375 (87,0)	368 (84,6)
Vorzeitig abgebrochen (inkl. Gründe)	-	-	36 (8,3)	50 (11,6)	56 (13,0)	67 (15,4)
Unerwünschtes Ereignis	-	-	5 (1,1)	11 (2,5)	5 (1,2)	9 (2,1)
Tod	-	-	0	0	1 (0,2)	2 (0,5)
Schwangerschaft	-	-	1 (0,2)	1 (0,2)	0	4 (0,9)
Fehlende Wirksamkeit	-	-	2 (0,5)	2 (0,5)	5 (1,2)	4 (0,9)
Entscheidung des Prüfarztes	-	-	2 (0,5)	3 (0,7)	9 (2,1)	12 (2,8)
Einverständnis zurückgezogen	-	-	11 (2,5)	15 (3,5)	11 (2,6)	18 (4,1)
Lost-to-follow-up	-	-	10 (2,3)	12 (2,8)	20 (4,6)	15 (3,4)
Non-Compliance	-	-	1 (0,2)	1 (0,2)	4 (0,9)	2 (0,5)
Protokollverletzung	-	-	4 (0,9)	5 (1,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
Studie durch Sponsor abgebrochen	-	-	0	0	0	0
Woche 96 bis zum Daten Cut-off in Studie abgeschlossen	-	-	401 (92,2)	388 (89,8)	381 (88,4)	383 (88,0)
Vorzeitig abgebrochen (inkl. Gründe)	-	-	34 (7,8)	44 (10,2)	50 (11,6)	52 (12,0)

Disposition	G292-0102		G292-0104		G292-0111	
	EVG/C/F/TAF n (%)	EVG/C/F/TDF n (%)	EVG/C/F/TAF n (%)	EVG/C/F/TDF n (%)	EVG/C/F/TAF n (%)	EVG/C/F/TDF n (%)
Unerwünschtes Ereignis	-	-	3 (0,7)	8 (1,9)	3 (0,7)	0
Tod	-	-	0	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,5)
Schwangerschaft	-	-	1 (0,2)	0	0	0
Fehlende Wirksamkeit	-	-	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,5)
Entscheidung des Prüfarztes	-	-	2 (0,5)	1 (0,2)	8 (1,9)	12 (2,8)
Einverständnis zurückgezogen	-	-	13 (3,0)	15 (3,5)	12 (2,8)	19 (4,4)
Lost-to-follow-up	-	-	10 (2,3)	14 (3,2)	22 (5,1)	15 (3,4)
Non-Compliance	-	-	1 (0,2)	1 (0,2)	3 (0,7)	1 (0,2)
Protokollverletzung	-	-	3 (0,7)	3 (0,7)	0	1 (0,2)
Studie durch Sponsor abgebrochen	-	-	0	0	0	0

[a] Mediane Behandlungsdauer in randomisierter Phase: knapp 60 Wochen

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-72: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche

Disposition	G236-0102		G236-0104	
	EFV/F/TDF n (%)	EVG/C/F/TDF n (%)	EFV/F/TDF n (%)	EVG/C/F/TDF n (%)
Randomisiert	354	353	23	48
Behandlung erhalten	352 (100,0)	348 (100,0)	23 (100,0)	48 (100,0)
Woche 48 (G236-0102) bzw. randomisierte Phase[a] (G236-0104) bis zum Daten Cut-off in Behandlung abgeschlossen	306 (86,9)	311 (89,4)	20 (87,0)	45 (93,8)
Vorzeitig abgebrochen (inkl. Gründe)	46 (13,1)	37 (10,6)	3 (13,0)	3 (6,3)
Unerwünschtes Ereignis	18 (5,1)	12 (3,4)	1 (4,3)	0
Tod	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0
Schwangerschaft	0	1 (0,3)	0	0
Fehlende Wirksamkeit	4 (1,1)	5 (1,4)	0	0
Entscheidung des Prüfarztes	0	1 (0,3)	0	1 (2,1)
Einverständnis zurückgezogen	5 (1,4)	3 (0,9)	1 (4,3)	0
Lost-to-follow-up	12 (3,4)	10 (2,9)	1 (4,3)	2 (4,2)
Non-Compliance	6 (1,7)	3 (0,9)	0	0
Protokollverletzung	0	1 (0,3)	0	0
Studie durch Sponsor abgebrochen	0	0	0	0
Woche 48 (G236-0102) bzw. randomisierte Phase[a] (G236-0104) bis zum Daten Cut-off in Studie abgeschlossen	316 (89,8)	319 (91,7)	21 (91,3)	45 (93,8)
Vorzeitig abgebrochen (inkl. Gründe)	36 (10,2)	29 (8,3)	2 (8,7)	3 (6,3)
Unerwünschtes Ereignis	12 (3,4)	6 (1,7)	0	0
Tod	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0

Disposition	G236-0102		G236-0104	
	EFV/F/TDF n (%)	EVG/C/F/TDF n (%)	EFV/F/TDF n (%)	EVG/C/F/TDF n (%)
Schwangerschaft	0	0	0	0
Fehlende Wirksamkeit	0	3 (0,9)	0	0
Entscheidung des Prüfarztes	0	1 (0,3)	0	1 (2,1)
Einverständnis zurückgezogen	5 (1,4)	5 (1,4)	1 (4,3)	0
Lost-to-follow-up	12 (3,4)	10 (2,9)	1 (4,3)	2 (4,2)
Non-Compliance	6 (1,7)	2 (0,6)	0	0
Protokollverletzung	0	1 (0,3)	0	0
Studie durch Sponsor abgebrochen	0	0	0	0
Woche 96 bis zum Daten Cut-off in Behandlung abgeschlossen	291 (82,7)	295 (84,8)	-	-
Vorzeitig abgebrochen (inkl. Gründe)	61 (17,3)	53 (15,2)	-	-
Unerwünschtes Ereignis	24 (6,8)	16 (4,6)	-	-
Tod	1 (0,3)	1 (0,3)	-	-
Schwangerschaft	0	2 (0,6)	-	-
Fehlende Wirksamkeit	5 (1,4)	6 (1,7)	-	-
Entscheidung des Prüfarztes	0	2 (0,6)	-	-
Einverständnis zurückgezogen	7 (2,0)	3 (0,9)	-	-
Lost-to-follow-up	17 (4,8)	17 (4,9)	-	-
Non-Compliance	7 (2,0)	5 (1,4)	-	-
Protokollverletzung	0	1 (0,3)	-	-
Studie durch Sponsor abgebrochen	0	0	-	-
Woche 96 bis zum Daten Cut-off in Studie abgeschlossen	299 (84,9)	304 (87,4)	-	-

Disposition	G236-0102		G236-0104	
	EFV/F/TDF n (%)	EVG/C/F/TDF n (%)	EFV/F/TDF n (%)	EVG/C/F/TDF n (%)
Vorzeitig abgebrochen (inkl. Gründe)	53 (15,1)	44 (12,6)	-	-
Unerwünschtes Ereignis	17 (4,8)	8 (2,3)	-	-
Tod	1 (0,3)	1 (0,3)	-	-
Schwangerschaft	0	1 (0,3)	-	-
Fehlende Wirksamkeit	1 (0,3)	4 (1,1)	-	-
Entscheidung des Prüfarztes	0	2 (0,6)	-	-
Einverständnis zurückgezogen	7 (2,0)	7 (2,0)	-	-
Lost-to-follow-up	20 (5,7)	17 (4,9)	-	-
Non-Compliance	7 (2,0)	3 (0,9)	-	-
Protokollverletzung	0	1 (0,3)	-	-
Studie durch Sponsor abgebrochen	0	0	-	-

[a] Mediane Behandlungsdauer in randomisierter Phase: ca. 60 Wochen

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, TDF=Tenofovirdisoproxil

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Design

Studien mit dem zbAM

Die Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111 wurden in einem randomisierten, doppel-blinden und aktiv-kontrollierten Parallelgruppendesign durchgeführt. In allen Studien wurden die Patienten entweder mit EVG/COBI/FTC/TAF (150 mg/150 mg/200 mg/10 mg) oder EVG/COBI/FTC/TDF (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg) behandelt.

Nach einer 35-tägigen Screening-Phase in Studie G292-0102 wurden die Patienten 48 Wochen lang in einem doppelblinden Design behandelt. Sie verblieben anschließend bis zur Entblindung weiterhin in verblindeter Behandlung, wobei sie alle 12 Wochen zur Visite erscheinen mussten. Danach hatten die Patienten die Möglichkeit eines Roll-overs in eine offene Studie, in der sie mit EVG/COBI/FTC/TAF behandelt wurden. Nutzten die Patienten diese Option nicht, traten sie direkt in die 30-tägige Follow-Up Phase ein.

In den Studien G292-0104 und G292-0111 wurden die Patienten nach einer jeweils 30-tägigen Screening-Phase 96 Wochen lang in einem doppelblinden Design behandelt. Anschließend wurden die Patienten weiter bis zur Entblindung verblindet behandelt, wobei sie alle 12 Wochen zur Visite erscheinen mussten. Danach hatten die Patienten die Möglichkeit eines Roll-overs in eine offene Studie, in der sie mit EVG/COBI/FTC/TAF behandelt wurden. Nutzten die Patienten diese Option nicht, traten sie direkt in die 30-tägige Follow-Up Phase ein.

Alle Studien waren multizentrisch und wurden hauptsächlich in den USA durchgeführt. In den im Grunde identischen Zwillingsstudien G292-0104 und G292-0111 wurden zusätzlich zu Patienten aus den USA auch Patienten aus Europa, Südamerika, Australien und Asien eingeschlossen.

Die Studien wurden jeweils in einem doppel-dummy Design durchgeführt und es wurde ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet.

Die Randomisierung in Studie G292-0102 wurde in einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 auf die Arme EVG/COBI/FTC/TAF und EVG/COBI/FTC/TDF, stratifiziert nach Screening-Viruslast (≤/>100.000 Kopien/mL), durchgeführt und es wurde eine Blocklänge von sechs verwendet. In den Studien G292-0104 und G292-0111 wurden die Patienten jeweils im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach Screening-Viruslast (≤100.000, >100.000 – ≤400.000, >400.000 Kopien/mL), Screening-CD4-Zellzahl (<50, 50 – 199, ≥200 Zellen/µL) und Region (USA, ex-USA), auf die Behandlungsarme randomisiert und es wurde eine Blocklänge von vier verwendet.

Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Die Studien G236-0102 und G236-0104 wurden beide in einem randomisierten aktiv-kontrollierten Parallelgruppendesign durchgeführt. Die Patienten wurden jeweils entweder mit EFV/FTC/TDF (600 mg/200 mg/245 mg) oder mit EVG/COBI/FTC/TDF (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg) behandelt.

Nach einer 35-tägigen Screening-Phase in Studie G236-0102 wurden die Patienten 96 Wochen lang in einem doppelblinden Design behandelt. Anschließend wurden die Patienten weiter bis zur Entblindung verblindet behandelt, wobei sie alle 12 Wochen zur Visite erscheinen mussten. Danach hatten die Patienten die Möglichkeit eines Roll-overs in eine offene Studie, in der sie mit EVG/COBI/FTC/TDF behandelt wurden. Nutzten die Patienten diese Option nicht, traten sie direkt in die 30-tägige Follow-Up Phase ein.

In Studie G236-0104 dauerte die Screening-Phase 28 Tage, wonach die Patienten in eine 48-wöchige randomisierte Behandlungsphase eintraten. Anschließend wurden sie bis zur Entblindung zu Woche 60 weiter randomisiert behandelt. Danach hatten die Patienten die Möglichkeit eines Roll-overs in eine offene Studie, in der sie mit EVG/COBI/FTC/TDF behandelt wurden. Nutzten die Patienten diese Option nicht, traten sie direkt in die 30-tägige Follow-Up Phase ein.

Studie G236-0102 wurde in den USA und Puerto Rico durchgeführt und Studie G236-0104 wurde in den USA durchgeführt.

Die Studien wurden jeweils in einem doppel-blinden double-dummy Design durchgeführt, um die Verblindung zu gewährleisten, d. h. weder den Prüfärzten noch den Patienten war die Gruppenzugehörigkeit der Patienten bekannt. Dazu wies in beiden Studien das IVRS/IWRS den Studienmedikations-Flaschen verblindete Flaschennummern zu.

In Studie G236-0102 wurden die Patienten durch das IVRS/IWRS in einem Verhältnis von 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Dabei wurde nach Screening-Viruslast (≤100.000 Kopien/mL oder >100.000 Kopien/mL) stratifiziert und es wurde eine Blocklänge von vier verwendet. In Studie G236-0104 wurden die Patienten durch das IVRS/IWRS in einem Verhältnis von 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Dabei wurde nach Screening-Viruslast (≤100.000 Kopien/mL oder >100.000 Kopien/mL) stratifiziert und es wurde eine Blocklänge von sechs verwendet.

Gegenüberstellung (Studien zum zbAM vs. Studien mit der zVT)

Das Design der Studien, die für den indirekten Vergleich eingeschlossen wurden, ist nahezu identisch. Dies gilt sowohl für die Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111 (zbAM) bzw. G236-0102 und G236-0104 (zVT) untereinander, als auch im Vergleich der Studien zum zbAM mit den Studien zur zVT.

Kleinere Unterschiede, wie die Stratifizierungsfaktoren und den Durchführungsort, haben keinen Einfluss auf die grundsätzlich sehr hohe klinische Homogenität der Studien.

Studienpopulation

Studien mit dem zbAM

In die Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111 wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die eine Infektion mit HIV-1 aufwiesen und antiretroviral nicht-vorbehandelt waren. Die Patienten mussten außerdem unter anderem eine Viruslast ≥5.000 Kopien/mL (Studie G292-0102) bzw. ≥1.000 Kopien/mL (Studien G292-0104 und G292-0111) und eine adäquate Nierenfunktion, definiert durch $eGFR_{CG}$ ≥70 mL/min in Studie G292-0102 bzw. $eGFR_{CG}$ ≥50 mL/min in den Studien G292-0104 und G292-0111, aufweisen. Eine Genotypisierung zum Screening musste in allen drei Studien Sensitivität gegenüber FTC und TDF (und somit auch gegenüber TAF) und in den Studien G292-0104 und G292-0111 auch gegenüber EVG zeigen. Außerdem war jegliche antiretrovirale Vorbehandlung ausgeschlossen.

Ausschlusskriterien waren unter anderem eine neue AIDS-definierende Erkrankung innerhalb 30 Tagen vor dem Screening, schwere Infektionen oder die Einnahme von Medikamenten, die nicht zusammen mit den in der Studie verabreichten Behandlungen eingenommen werden sollten.

EVG/COBI/FTC/TDF ist bei nicht-vorbehandelten Patienten ab einer $eGFR_{CG}$ ≥70 mL/min zugelassen. Der Anteil an Patienten, die zu Baseline eine $eGFR_{CG}$ <70 mL/min aufwiesen, und damit nicht zulassungskonform behandelt wurden, liegt bei 1,4% vs. 1,6% (EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF) in Studie G292-0104 und bei 2,6% vs. 2,5% in Studie G292-0111. Ergänzend wird hier der Vollständigkeit halber auch der Anteil an Patienten dargestellt, die eine $eGFR_{CG}$ <90 mL/min aufwiesen[20]: Dieser lag bei 10,3% vs. 15,5% in Studie G292-0104 und bei 14,6% vs. 13,1% in Studie G292-0111. In Studie G292-0102 liegt der Anteil Patienten mit einer $eGFR_{CG}$ <90 mL/min zu Baseline bei 10,7% bzw. 12,1%. Da eine $eGFR_{CG}$ <90 mL/min jedoch keine Kontraindikation aufweist und diese Patienten entsprechend zulassungskonform behandelt wurden, wird auf diese Population nicht weiter eingegangen; darüber hinaus kann gerade in einem Studien-Setting davon ausgegangen werden, dass EVG/COBI/FTC/TDF für die eingeschlossenen Patienten die bevorzugte Behandlung darstellt. Somit werden über 97% der Patienten zulassungskonform behandelt und selbst bei theoretischer vollumfänglicher Berücksichtigung des Warnhinweises hinsichtlich der Patienten mit $eGFR_{CG}$ ≥70 mL/min und <90 mL/min wäre die Behandlung bei mehr als 80% der jeweiligen Patientenpopulation zulassungskonform.

In den Studien G292-0104 und G292-0111 musste eine Sensitivität gegenüber allen eingesetzten Substanzen, inklusive FTC und TDF, bestehen; entsprechend lagen bei diesen Patienten keine Resistenz-assoziierten Mutationen gegen diese Wirkstoffe vor. Zwar wurde in Studie G292-0102 eine EVG-Sensitivität nicht ausdrücklich als Einschlusskriterium definiert, aufgrund der zu vernachlässigen Rate an Primärresistenzen für INI, kann von der Sensitivität

[20] Gemäß Fachinformation wird empfohlen, dass bei einer Kreatinin-Clearance ≥70 mL/min und <90 mL/min keine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF eingeleitet wird, außer wenn EVG/COBI/FTC/TDF, nach Beurteilung aller verfügbaren Behandlungsoptionen, die bevorzugte Behandlung für den jeweiligen Patienten darstellt.

jedoch ausgegangen werden. Hierzu ist grundsätzlich noch anzumerken, dass TAF hinsichtlich der Resistenz-assoziierten Mutationen das gleiche Resistenzprofil wie TDF aufweist[16] [81-83]: Patienten, die sensitiv gegenüber TAF sind, sind auch sensitiv gegenüber TDF und vice versa. Dies bestätigt auch der Integrated Virology Report:

> „Consistent with the enrollment criteria for these studies, all enrolled subjects demonstrated full sensitivity to FTC and tenofovir (delivered as TDF or TAF) based on the proprietary algorithm from Monogram Biosciences“ [74].

Gemäß Zulassung darf EVG/COBI//FTC/TAF nur bei Patienten eingesetzt werden, deren HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen dürfen. In den Studien musste zwar nur Sensitivität gegen die eingesetzten Substanzen – und damit EVG – und formal nicht gegen die Klasse der INI bestehen, allerdings ist Sensitivität gegenüber EVG im Grunde gleichbedeutend mit Sensitivität gegenüber INI: EVG und RAL sind kreuzresistent und Viren mit Resistenz-assoziierten Mutationen gegen DTG würden auch zu einer Resistenz gegen EVG führen [84, 85]. Zudem ist die Rate an Primärresistenzen für INI so gering, dass auch in der Deutsch-Österreichischen Leitlinie darauf hingewiesen wird, dass bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten vor Therapiebeginn kein Test auf das Vorliegen einer Integrase-assoziierten Resistenz durchgeführt werden muss. Insgesamt entsprechen somit die kompletten Studienpopulationen der hier betrachteten Studien den Patienten, die für eine Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF oder EVG/COBI/FTC/TAF in Frage kommen, also Patienten, die keine Resistenz-assoziierten Mutationen gegen einen der antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF oder EVG/COBI/FTC/TAF aufweisen.

Es kann somit jeweils die komplette Studienpopulation zur Zusatznutzenbewertung herangezogen werden.

Die Patienten waren in allen drei Studien im Mittel zwischen 35 und 37 Jahre alt. Entsprechend der höheren Prävalenz der HIV-1-Infektion unter Männern in Europa und den USA wurden in den Studien G292-0104 und G292-0111 deutlich mehr Männer als Frauen eingeschlossen (zwischen 83,7% und 87,0% pro Behandlungsarm), in Studie G292-0102 lag dieser Anteil mit 96,4% bzw. 98,3% sogar noch höher. Die Patienten wiesen zu Baseline einen BMI von etwas über 25 kg/m^2 auf (siehe Tabelle 4-64). Hier sind sowohl die Studien untereinander als auch die Behandlungsarme der einzelnen Studien balanciert.

Der Großteil der eingeschlossenen Patienten war kaukasischer Herkunft; der Anteil dieser Gruppe liegt in den drei Studien zwischen 54,5% und 69,0%. Die zweitgrößte Gruppe bildeten schwarze Patienten bzw. Patienten afrikanischer Abstammung, deren Anteil in den Behandlungsarmen zwischen 18,8% und 31,3% liegt. Weitere Patientengruppen waren vor allem asiatischer Herkunft (mit etwas über 17% pro Behandlungsarm lag dieser Anteil in Studie G292-0104 über den in den anderen beiden Studien [1,7%-3,5%]), während ein kleiner Anteil der Patienten Indianer/Ureinwohner Alaskas, Hawaiianer/Pazifikinsulaner oder anderer Herkunft waren (siehe Tabelle 4-65). Auch hier sind die Studien untereinander relativ

balanciert. Zwischen 74,9% und 86,2% der Patienten in den Behandlungsarmen war nicht-hispanischer Abstammung, siehe dazu Tabelle 4-66.

Die Baseline-Viruslast lag in Studie G292-0102 zu Baseline bei 4,63 bzw. 4,69 $\log_{10}$ Kopien/mL im EVG/COBI/FTC/TAF- bzw. EVG/COBI/FTC/TDF-Arm, in Studie G292-0104 bei 4,55 $\log_{10}$ Kopien/mL in beiden Armen und in Studie G292-0111 bei 4,53 bzw. 4,50 $\log_{10}$ Kopien/mL. Deutlich über 70% der Patienten pro Behandlungsarm wies zu Baseline eine HIV-1-RNA-Viruslast ≤100.000 Kopien/mL auf. Sowohl die Behandlungsarme der jeweiligen Studien als auch die Studien untereinander waren hinsichtlich dieses Faktors balanciert (siehe Tabelle 4-67).

Die mittlere CD4-Zellzahl zu Baseline lag in Studie G292-0102 bei 404 bzw. 394 Zellen/µL im EVG/COBI/FTC/TAF- bzw. EVG/COBI/FTC/TDF-Arm. In Studie G292-0104 wiesen die Patienten zu Baseline eine CD4-Zellzahl von 437 bzw. 426 Zellen/µL auf und in Studie G292-0111 lag die durchschnittliche CD4-Zellzahl zu Baseline bei 414 bzw. 431 Zellen/µL. Der Großteil der Patienten wies eine CD4-Zellzahl ≥200 Zellen/µL auf; die Anteile der Patienten verteilten sich in allen drei Studien etwa gleichmäßig über die Gruppen ≥200-<350, ≥350-<500 und ≥500 Zellen/µL. Bei nur sehr wenigen Patienten lag die CD4-Zellzahl zu Baseline bei unter 50 Zellen/µL (1,7%-3,4%). Auch hier waren die Behandlungsarme der Studien untereinander in etwa vergleichbar und die Verteilung der CD4-Zellzahl war zwischen den Studien ausgeglichen (siehe Tabelle 4-68).

Zu Baseline wies der Großteil der Patienten einen asymptomatischen Krankheitsstatus auf; die Anteile lagen zwischen 88,1% im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm der Studie G292-0111 und 94,2% im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm der Studie G292-0104. Symptomatische HIV-Infektionen lagen bei zwischen 3,5% und 8,6% der Patienten zu Baseline vor und das Krankheitsbild AIDS lag bei 3,6% bzw. 1,7% der EVG/COBI/FTC/TAF- bzw. EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten in Studie G292-0102, bei 2,1% bzw. 2,3% der Patienten in Studie G292-0104 und bei 4,9% bzw. 3,7% der Patienten in Studie G292-0111 vor. Die $eGFR_{CG}$ lag in allen Behandlungsarmen im Mittel bei ungefähr 120 mL/min; in Studie G292-0102 lag die $eGFR_{CG}$ im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm mit 114,8 mL/min geringfügig niedriger, aber noch immer deutlich im Normbereich. Die Behandlungsarme sowie die Studien untereinander waren ausgeglichen (siehe Tabelle 4-69).

Die Adhärenz war bis Woche 48 und bis Woche 96 sehr gut in den drei Studien. Nahezu 100% der Patienten in jedem Behandlungsarm gaben mindestens eine Flasche wieder zurück und der Anteil Patienten, der eine Adhärenz-Rate von mindestens 95% aufwies, lag über alle Behandlungsarme hinweg bei mindestens 75,9%. Im Mittel lag die Adhärenz-Rate zwischen 96,1% im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm der Studie G292-0102 und 97,1% im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm der Studie G292-0104 bis Woche 48 und zwischen 96,1% im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm der Studie G292-0111 und 96,9% im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm der Studie G292-0104 bis Woche 96 (siehe Tabelle 4-70).

Lediglich 6,3% der Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und 8,6% der Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm der Studie G292-0102 brachen die Behandlung vor dem Daten

Cut-off zu Woche 48 ab. Der häufigste Grund dafür waren unerwünschte Ereignisse und Lost-to-follow-up. In Studie G292-0104 brachen 5,1% der EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 7,4% der EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten die Behandlung vor dem Daten Cut-off zu Woche 48 vorzeitig ab. Vor dem Daten Cut-off zu Woche 96 lag der Anteil der Patienten bei 8,3% im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und bei 11,6% im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm. Hauptgründe waren hier unerwünschte Ereignisse, zurückgezogenes Einverständnis und Lost-to-follow-up. Auch in Studie G292-0111 waren dies die hauptsächlichen Gründe für einen vorzeitigen Behandlungsabbruch. Insgesamt brachen 5,3% bzw. 9,0% der EVG/COBI/FTC/TAF- bzw. EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten die Behandlung vor dem Daten Cut-off zu Woche 48 vorzeitig ab. Vor dem Daten Cut-off zu Woche 96 lag der Anteil der Patienten bei 13,0% im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und bei 15,4% im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm. 4,5% bzw. 8,6% der EVG/COBI/FTC/TAF- bzw. EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten brachen die Studie G292-0102 vor dem Daten Cut-off zu Woche 48 vorzeitig ab. In den Studien G292-0104 und G292-0111 lag dieser Anteil bei 4,8% bzw. 6,3% und 4,2% bzw. 6,4% der Patienten. Vor dem Daten Cut-off zu Woche 96 brachen 7,8% bzw. 10,2% der EVG/COBI/FTC/TAF- bzw. EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten die Studie G292-0104 vorzeitig ab. In der Studie G292-0111 lag dieser Anteil bei 11,6% bzw. 12,0% der Patienten. Häufigster Grund war Lost-to-follow-up (siehe Tabelle 4-71).

Insgesamt kann hier von einer guten Balanciertheit zwischen den Behandlungsarmen der Studien und zwischen den Studien an sich ausgegangen werden.

In Studie G292-0102 wurden 113 Patienten auf eine Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF und 58 Patienten auf eine Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF randomisiert. In Studie G292-0104 wurden 438 bzw. 434 Patienten auf eine Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF bzw. EVG/COBI/FTC/TDF randomisiert und in Studie G292-0111 wurden 435 bzw. 437 Patienten randomisiert. Für Wirksamkeitsendpunkte wurde in allen drei Studien das FAS als primäres Set herangezogen, das aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, bestand. Die Patienten wurden in der Analyse jeweils gemäß der in der Randomisierung zugewiesenen Behandlung berücksichtigt. In Studie G292-0102 wurden 112 und 58 Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF- und EVG/COBI/FTC/TDF-Arm in das FAS eingeschlossen. In Studie G292-0104 bildeten 435 und 432 EVG/COBI/FTC/TAF- bzw. EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten das FAS und in Studie G292-0111 waren dies 431 und 435 Patienten. Die Safety-Population, bestehend aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, schloss jeweils die gleiche Anzahl an Patienten ein. Dabei wurden die Patienten gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung gruppiert. Im Per Protokoll-Set zu Woche 48 der Studie G292-0102 wurden 101 EVG/COBI/FTC/TAF- und 54 EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten berücksichtigt. In Studie G292-0104 beinhaltete das Per Protokoll-Set 404 EVG/COBI/FTC/TAF- und 397 EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten und in Studie G292-0111 wurden 397 EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 392 EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten in das Per Protokoll-Set eingeschlossen.

In Studie G292-0102 wurden die Patienten gemäß Protokoll bis nach Woche 48 doppel-blind behandelt und die Ergebnisse zur Sicherheit wurden bis zum Ende der doppel-blinden Behandlung gesammelt. Aus Gründen der Vergleichbarkeit mit den anderen Studien, in denen die Analyse der Sicherheit zu Woche 48 stattfand, nachdem alle Patienten 48 Wochen der Behandlung abgeschlossen haben oder vorzeitig die Behandlung beendet haben, wurden die Ergebnisse zur Sicherheit auch für die Studie G292-0102 auf diesen Zeitraum beschränkt.

Die Ergebnisse der Studien G292-0104 und G292-0111 zu Woche 48 basieren auf dem Datenschnitt zu Woche 48, während die Ergebnisse zu Woche 96 auf dem Woche 96-Datenschnitt basieren. Die Ergebnisse der Studie G292-0102 zur Wirksamkeit basieren – wenn nicht anders gekennzeichnet – auf dem finalen Datenschnitt zu Woche 96, während die Ergebnisse zur Sicherheit auf dem Woche 48-Datenschnitt. basieren.

Zu den Datenschnitten zu Woche 48 bzw. 96 hatten jeweils alle randomisierten Patienten die Woche 48 bzw. 96 Visite abgeschlossen oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen.

Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

In beiden Studien G236-0102 und G236-0104 wurden jeweils erwachsene Patienten eingeschlossen, die eine Infektion mit HIV-1 aufwiesen und antiretroviral nicht-vorbehandelt waren. Die Patienten mussten außerdem unter anderem eine Viruslast ≥5.000 Kopien/mL aufweisen, eine Lebenserwartung von ≥1 Jahr haben und eine adäquate Nierenfunktion, definiert durch $eGFR_{CG}$ ≥70 mL/min in Studie G236-0102 bzw. $eGFR_{CG}$ ≥80 mL/min in Studie G236-0104, aufweisen. Eine Genotypisierung zum Screening musste in Studie G236-0102 Sensitivität gegenüber EFV, FTC und TDF zeigen. In Studie G236-0104 durfte zum Screening keine Resistenz gegen NRTI, NNRTI oder PI vorliegen. Außerdem war jegliche antiretrovirale Vorbehandlung in beiden Studien ausgeschlossen.

Ausschlusskriterien waren unter anderem eine neue AIDS-definierende Erkrankung innerhalb 30 Tagen vor dem Screening, schwere Infektionen oder die Einnahme von Medikamenten, die nicht zusammen mit den in der Studie verabreichten Behandlungen eingenommen werden sollten.

Der Anteil an Patienten, die zu Baseline eine $eGFR_{CG}$ <90 mL/min aufwiesen, liegt bei 14,8% vs. 14,7% (EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF) in Studie G236-0102 und bei 4,3% vs. 4,2% in Studie G236-0104. Wie bereits beschrieben, wird gemäß Fachinformation lediglich empfohlen, dass bei einer Kreatinin-Clearance <90 mL/min keine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF eingeleitet wird, außer wenn EVG/COBI/FTC/TDF, nach Beurteilung aller verfügbaren Behandlungsoptionen, die bevorzugte Behandlung für den jeweiligen Patienten darstellt. Eine Behandlung mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 70 und 90 mL/min ist somit zulassungskonform. Somit war es für deutlich über 80% der jeweiligen Patientenpopulation nicht nötig einzuschätzen, ob die Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF die bestmögliche Option darstellt.

Da in Studie G236-0102 Sensitivität gegenüber FTC, TDF und EFV vorliegen musste, können hier keine Resistenz-assoziierten Mutationen gegen diese Behandlungen vorliegen. In

Studie G236-0104 waren Resistenzen gegen NRTI und NNRTI sowie Primärresistenzen gegen PI ausgeschlossen. Da außerdem jegliche antiretrovirale Vorbehandlung in beiden Studien ausgeschlossen war und aufgrund der niedrigen INI-Primärresistenzrate auch keine INI-Resistenz vorliegen konnte, entsprechen die Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien Patienten, die keine Resistenz-assoziierten Mutationen gegen einen der Wirkstoffe in EFV/FTC/TDF oder EVG/COBI/FTC/TDF aufweisen.

Es kann somit jeweils die komplette Studienpopulation zur Zusatznutzenbewertung herangezogen werden.

Die Patienten in Studie G236-0102 waren in beiden Behandlungsarmen im Mittel 38 Jahre alt. In Studie G236-0104 waren die Patienten im EFV/FTC/TDF-Arm im Mittel 35 Jahre alt und im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm lag das durchschnittliche Alter bei 36 Jahren. Es wurden in beiden Studien deutlich mehr Männer eingeschlossen (EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF G236-0102: 89,8% vs. 88,2%, G236-0104: 91,3% vs. 91,7%), was die höhere Prävalenz der HIV-1-Infektion unter Männern widerspiegelt. Der Baseline-BMI lag in der EFV/FTC/TDF-Gruppe der Studie G236-0102 im Mittel bei 26,1 kg/m^2 und in der EVG/COBI/FTC/TDF-Gruppe bei durchschnittlich 26,7 kg/m^2. In Studie G236-0104 lag der durchschnittliche Baseline-BMI in der EFV/FTC/TDF-Gruppe bei 27,8 kg/m^2 und in der EVG/COBI/FTC/TDF-Gruppe bei 25,9 kg/m^2. Hier waren sowohl die Behandlungsarme in den beiden Studien als auch die beiden Studien untereinander balanciert (siehe Tabelle 4-64).

Der Großteil der Patienten in den beiden Studien war kaukasischer Herkunft (G236-0102: EFV/FTC/TDF: 64,5%, EVG/COBI/FTC/TDF: 61,5%; G236-0104: EFV/FTC/TDF: 78,3%, EVG/COBI/FTC/TDF: 68,8%), wobei dieser Anteil im EFV/FTC/TDF-Arm jeweils etwas höher war als im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm. Mit 25,9% der Patienten im EFV/FTC/TDF-Arm und 30,5% der Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm bildeten schwarze Patienten bzw. Patienten afrikanischer Abstammung in Studie G236-0102 die zweitgrößte Gruppe. Ein ähnliches Bild ergibt sich für Studie G236-0104. Der Großteil der Patienten war nicht hispanischer/ Latino-Abstammung (EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF: G236-0102: 75,9% vs. 76,4%, G236-0104: 87,0% vs. 91,7%). Hier konnten somit keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien oder zwischen den beiden Studien gefunden werden (siehe Tabelle 4-65 und Tabelle 4-66).

Die Ausgangsviruslast zu Baseline in Studie G236-0102 lag bei durchschnittlich 4,78 $\log_{10}$ Kopien/mL im EFV/FTC/TDF-Arm und 4,73 $\log_{10}$ HIV-1-Kopien/mL im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm. In Studie G236-0104 lag die Ausgangsviruslast bei 4,58 $\log_{10}$ HIV-1-Kopien/mL im EFV/FTC/TDF-Arm und im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm bei 4,59 $\log_{10}$ HIV-1-Kopien/mL. Auch hinsichtlich der kategorialen Viruslast waren die Patienten zwischen den beiden Behandlungsarmen in beiden Studien balanciert. Die mittlere CD4-Zellzahl lag zu Baseline von Studie G236-0102 bei 382 Zellen/µL im EFV/FTC/TDF-Arm und 391 Zellen/µL im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm. In Studie G236-0104 lag die mittlere CD4-Zellzahl zu Baseline im EFV/FTC/TDF-Arm bei 454 Zellen/µL und im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm bei 378 Zellen/µL. Im EFV/FTC/TDF-Arm der Studie G236-0104 wiesen die Patienten zu Baseline also eine etwas höhere CD4-Zellzahl auf als im

EVG/COBI/FTC/TDF-Arm. Bei dem Großteil der Patienten in beiden Studien lag die CD4-Zellzahl zu Baseline zwischen 201 Zellen/µL und 500 Zellen/µL. Zu Baseline war ein Großteil der Patienten klinisch asymptomatisch (EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF: G236-0102: 83,8% vs. 83,3%; G236-0104: 95,7% vs. 83,3%). In Studie G236-0102 zeigten 9,4% der Patienten im EFV/FTC/TDF-Arm und 8,6% der Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm symptomatische HIV-Infektionen und in Studie G236-0104 war dies kein Patient im EFV/FTC/TDF-Arm und 10,4% der Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm. In Studie G236-0102 hatten 6,8% der Patienten im EFV/FTC/TDF-Arm und 8,0% der Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm zu Baseline AIDS-definierende Erkrankungen. In Studie G236-0104 waren dies 4,3% im EFV/FTC/TDF-Arm und 6,3% im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm. Die $eGFR_{CG}$ lag in Studie G236-0102 zu Baseline im Mittel bei 120,4 mL/min im EFV/FTC/TDF-Arm und 120,9 mL/min im EVG/COBI/FTC/TDF–Arm. In Studie G236-0104 lag die durchschnittliche $eGFR_{CG}$ bei 131,3 mL/min im EFV/FTC/TDF-Arm und 131,2 mL/min im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm. Insgesamt sind die Behandlungsarme ausgeglichen. Kleinere Imbalancen, vor allem hinsichtlich der CD4-Zellzahl und dem HIV-Krankheitsstatus, indizieren hier, dass im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm eher die etwas schwerer erkrankten HIV-1-infizierten Patienten waren (siehe Tabelle 4-67, Tabelle 4-68 und Tabelle 4-69).

Zur Berechnung der Adhärenz der Patienten wurde mit der Anzahl an Patienten gerechnet, die mindestens eine Flasche der Medikation wieder zurückgaben. Dies waren sowohl bis Woche 48 als auch bis Woche 96 in Studie G236-0102 99,1% im EFV/FTC/TDF-Arm und 99,4% im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm. 74,5% der Patienten im EFV/FTC/TDF-Arm und 75,1% der Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm wiesen eine Adhärenzrate von ≥95% auf. Bis Woche 96 wiesen 75,4% der EFV/FTC/TDF-Patienten und 74,0% der EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten eine Adhärenzrate von ≥95% auf. In Studie G236-0104 gaben bis Woche 60 95,7% im EFV/FTC/TDF-Arm mindestens eine Flasche wieder zurück und im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm waren dies 95,8% der Patienten. 77,3% der Patienten im EFV/FTC/TDF-Arm und 71,7% der Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm wiesen eine Adhärenzrate ≥95% auf (siehe Tabelle 4-70).

In Studie G236-0102 erhielten 352 Patienten EFV/FTC/TDF und 348 Patienten EVG/COBI/FTC/TDF. Davon beendeten bis zum Daten Cut-off 86,9% der Patienten im EFV/FTC/TDF-Arm und 89,4% der Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm die ersten 48 Wochen der Behandlung. Hauptgründe für den vorzeitigen Abbruch der Behandlung waren unerwünschte Ereignisse (EFV/FTC/TDF: 5,1%; EVG/COBI/FTC/TDF: 3,4%) und Lost-to-follow-up (EFV/FTC/TDF: 3,4%; EVG/COBI/FTC/TDF: 2,9%). Auch zu Woche 96 waren die Hauptgründe für einen vorzeitigen Abbruch der Behandlung unerwünschte Ereignisse (EFV/FTC/TDF: 6,8%; EVG/COBI/FTC/TDF: 4,6%) und Lost-to-follow-up (EFV/FTC/TDF: 4,8%; EVG/COBI/FTC/TDF: 4,9%). In Studie G236-0104 erhielten 23 Patienten EFV/FTC/TDF und 48 Patienten EVG/COBI/FTC/TDF. 87,0% der Patienten in der EFV/FTC/TDF-Gruppe beendeten 60 Wochen der randomisierten Behandlung; in der EVG/COBI/FTC/TDF-Gruppe waren dies 93,8%. Häufigster Grund für einen vorzeitigen Abbruch waren Lost-to-follow-up (EFV/FTC/TDF: 4,3%; EVG/COBI/FTC/TDF: 4,2%).

10,2% bzw. 8,3% der EFV/FTC/TDF- bzw. EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten brachen die Studie G236-0102 vor dem Daten Cut-off zu Woche 48 vorzeitig ab. In Studie G236-0104 lag dieser Anteil bei 8,7% und 6,3% der Patienten. Vor dem Daten Cut-off zu Woche 96 brachen 15,1% bzw. 12,6% der EFV/FTC/TDF- bzw. EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten die Studie G236-0102 vorzeitig ab. Häufigste Gründe waren unerwünschte Ereignisse und Lost-to-follow-up (siehe Tabelle 4-72).

Insgesamt sind die Behandlungsarme untereinander balanciert.

In Studie G236-0102 wurden 354 Patienten in den EFV/FTC/TDF-Arm und 353 Patienten in den EVG/COBI/FTC/TDF-Arm randomisiert. In Studie G236-0104 wurden 23 bzw. 48 Patienten randomisiert. Haupt-Analyse-Set für Wirksamkeitsendpunkte war in beiden Studien das ITT-Set. In Studie G236-0102 umfasste das ITT-Set 352 Patienten im EFV/FTC/TDF-Arm und 348 Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm. In Studie G236-0104 umfasste das ITT-Set 23 Patienten im EFV/FTC/TDF-Arm und 48 Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm. Die Safety-Population (Haupt-Analyse-Set für Sicherheitsendpunkte) schloss in beiden Studien jeweils die gleiche Anzahl an Patienten wie im ITT-Set ein. In das Per Protokoll-Set wurden in Studie G236-0102 für die Woche 48-Analyse 300 Patienten in den EFV/FTC/TDF-Arm und 312 Patienten in den EVG/COBI/FTC/TDF-Arm eingeschlossen. In Studie G236-0104 schloss das Per Protokoll-Set 20 Patienten im EFV/FTC/TDF-Arm und 45 Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm ein.

In Studie G236-0104 wurden die Patienten gemäß Protokoll bis nach Woche 48 doppel-blind behandelt und die Ergebnisse zur Sicherheit wurden bis zum Ende der doppel-blinden Behandlung gesammelt. Aus Gründen der Vergleichbarkeit mit der anderen Studie, in der die Analyse der Sicherheit zu Woche 48 stattfand, nachdem alle Patienten 48 Wochen der Behandlung abgeschlossen haben oder vorzeitig die Behandlung beendet haben, wurden die Ergebnisse zur Sicherheit auch für die Studie G236-0104 auf diesen Zeitraum beschränkt.

Die Ergebnisse der Studie G236-0102 zu Woche 48 basieren auf dem Datenschnitt zu Woche 48 während die Ergebnisse zu Woche 96 auf dem Woche 96-Datenschnitt basieren. Die Ergebnisse der Studie G236-0104 zur Wirksamkeit basieren auf dem finalen Datenschnitt zu Woche 96, während die Ergebnisse zur Sicherheit auf dem Woche 48 Datenschnitt. basieren.

Zu den Datenschnitten zu Woche 48 bzw. 96 hatten jeweils alle randomisierten Patienten die Woche 48 bzw. 96 Visite abgeschlossen oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen.

Gegenüberstellung (Studien zum zbAM vs. Studien mit der zVT)

Insgesamt bestehen sehr starke Übereinstimmungen zwischen den Populationen der EVG/COBI/FTC/TAF- (G292-0102, G292-0104 und G292-0111) und den EVG/COBI/FTC/TDF-Studien (G236-0102 und G236-0104). Dies zeigt sich in erster Linie darin, dass die Ein- und Ausschlusskriterien in allen Studien fast identisch sind. Doch auch im Vergleich der tatsächlich eingeschlossenen Patientenpopulation bestehen kaum Unterschiede zwischen den Studien.

Das mittlere Alter, die Geschlechterverteilung und der Baseline BMI waren sehr ähnlich. Auch hinsichtlich der Rasse besteht über alle Studien hinweg eine Ausgeglichenheit dahingehend, dass hauptsächlich Patienten kaukasischer Abstammung eingeschlossen wurden und die nächstgrößere Gruppe schwarze Patienten bzw. Patienten afrikanischer Abstammung bilden. Ebenfalls besteht Vergleichbarkeit hinsichtlich der ethnischen Abstammung; es wurden in allen Studien hauptsächlich nicht-hispanische Patienten eingeschlossen.

Die mittlere $eGFR_{CG}$ liegt sowohl in den EVG/COBI/FTC/TDF- als auch in den EVG/COBI/FTC/TDF-Studien bei ungefähr 120 mL/min, lediglich in Studie G236-0104 liegen mit einer mittleren $eGFR_{CG}$ von etwas über 130 mL/min etwas höhere Werte vor.

Der gegenüber den älteren Studien G236-0102 und G236-0104 leicht höhere Anteil an Patienten mit Baseline-Viruslast ≤100.000 Kopien/mL und Patienten mit Baseline-CD4-Zellzahl ≥500 Zellen/µL in den Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111 spiegelt die aktuellen Therapieempfehlungen zu einem früheren Therapiestart wider. So liegt der Anteil an Patienten in den neueren Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, die zu Baseline eine Viruslast ≤100.000 Kopien/mL bzw. eine CD4-Zellzahl ≥500 Zellen/µL aufwiesen, etwas höher als in den älteren Studien G236-0102 und G236-0104. Die Unterschiede sind jedoch nicht groß und die mittleren Werte der Baseline-Viruslast und -CD4-Zellzahl sind ähnlich, sodass hier dennoch von einer hohen Homogenität der Studien ausgegangen werden kann.

Die Benennung der Analyse-Sets für Wirksamkeitsendpunkte unterschied sich zwischen den Studien (FAS bzw. ITT-Set). Da die Patienten jedoch auf die gleiche Weise in der Analyse berücksichtigt wurden, wird das Analyse-Set im Weiteren nur noch „ITT-Population“ genannt. Dies auch vor dem Hintergrund, dass jeweils ein vernachlässigbarer Anteil Patienten, die zwar randomisiert aber nicht behandelt wurden, aus dem Analyse-Set ausgeschlossen wurde.

Der Vergleich der Baseline-Daten zu demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zeigt, dass keine Faktoren gegen eine uneingeschränkte Vergleichbarkeit der Studienpopulationen sprechen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag ist aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der HIV-infizierten deutschen Population gegeben. Dies wird durch die epidemiologische Erhebung des RKI zur Geschlechts- und Altersverteilung neu-diagnostizierter HIV-Fälle in Deutschland bestätigt, wonach seit mehreren Jahren ca. 81% der neu-diagnostizierten HIV-Fälle männlich sind und die primär betroffene Altersgruppe zwischen 20 und 54 Jahren liegt [95]. Die Zusammenfassung der Patientencharakteristika zeigt nicht nur, dass die Studienpopulationen zwischen den einzelnen Studien zum zbAM (G292-0102, G292-0104 und G292-0111) und zur zVT (G236-0102 und G236-0104) vergleichbar sind, sondern auch, dass die Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können. Die Patienten der Studienpopulationen waren zwischen 35 und 38 Jahren alt und der überwiegende Anteil war

männlich (Anteil der Männer lag zwischen 83,7% und 98,3%). Obwohl der Anteil an Patienten kaukasischer Abstammung zwischen 54,5% und 78,3% in den Studien schwankte, stellt diese Patientengruppe dennoch die Mehrheit der in die Studien eingeschlossenen Patienten.

Hinsichtlich virologischer (Baseline HIV-1-RNA-Kopien/mL) und immunologischer (CD4-Zellzahl) Parameter spiegeln die Studienpopulationen typische HIV-1-Patienten wider, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten haben und bei denen gemäß der Deutsch-Österreichischen Leitlinie eine Initialtherapie angezeigt ist bzw. erfolgen sollte. Im deutschen Versorgungskontext stellt die virologische Wirksamkeit, d. h. die Absenkung der Viruslast auf <50 Kopien/mL, den primär relevanten und damit einen bedeutenden Endpunkt dar, da die Absenkung der Viruslast und deren Erhaltung unter der Nachweisgrenze Leitlinien-gemäß das primäre Therapieziel darstellt [56]. Auch in der EMA-Leitlinie wird dieser Endpunkt als primärer Endpunkt empfohlen, vorzugsweise sollte dieser mittels Snapshot- oder TLOVR-Algorithmus berechnet werden [4]. Als weiterer klinisch entscheidender Verlaufsparameter unter Therapie und zur Prognose dient neben der Viruslast die CD4-Zellzahl [19] und die Erhebung der CD4-Zellzahl im Therapieverlauf entspricht auch den Forderungen der EMA-Leitlinie, für die die Darstellung der immunologischen Wirksamkeit, d. h. die Veränderung der CD4-Zellzahl, ebenfalls von elementarer Bedeutung ist [4].

Insgesamt lässt sich hier feststellen, dass die vorliegenden Studienpopulationen zum einen der HIV-infizierten deutschen antiretroviral nicht-vorbehandelten Bevölkerung entspricht und die Studien zum anderen gemäß deutscher Standards und Methoden zur Behandlung einer HIV-Infektion durchgeführt wurde.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.2.1.2.2 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 4-73: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studien mit dem zbAM für indirekte Vergleiche							
G292-0102	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
G292-0104	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
G292-0111	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche							
G236-0102	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
G236-0104	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studien mit dem zbAM

Da in den Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war.

In allen drei Studien waren sowohl die Behandler als auch die Patienten verblindet.

Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für alle drei Studien als niedrig bewertet.

Studien mit der zVT

Da in beiden Studien G236-0102 und G236-0104 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und dass die Gruppenzuteilung verdeckt war.

Es waren in beiden Studien sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet.

Es können in den Studien keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden und es gab auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für beide Studien als niedrig eingestuft.

Grundsätzlich können alle fünf Studien aufgrund ihres geringen Verzerrungspotenzials auf Studienebene Ergebnisse mit einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit liefern. Dies wird auf Endpunktebene erneut bewertet.

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 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)	Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)	Unerwünschte Ereignisse
Studien mit dem zbAM für indirekte Vergleiche			
G292-0102	ja	ja	ja
G292-0104	ja	ja	ja
G292-0111	ja	ja	ja
Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche			
G236-0102	ja	ja	ja
G236-0104	ja	ja	ja

Die Endpunkte Mortalität, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von Interesse und AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) werden im Weiteren in einem gemeinsamen Abschnitt „Unerwünschte Ereignisse“ dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wird für diese Endpunkte gemeinsam bewertet und detailliert diskutiert.

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, CD4=Cluster of Differentiation 4, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zwar wurde in den Studien zum zbAM die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L abgefragt. Da in den Studien mit der zVT jedoch kein vergleichbarer Endpunkt vorliegt und somit keine indirekten Vergleiche durchgeführt werden können, werden diese Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch nicht für das zbAM dargestellt. Gleiches gilt für den Endpunkt Hospitalisierungen, ungeplante Visiten aufgrund eines gesundheitlichen Problems bzw. ungeplante Visiten beim Spezialisten anhand des Health Utilization Assessments.

4.3.2.1.3.1 Endpunkte

4.3.2.1.3.1.1 Virologische Wirksamkeit – 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 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-75: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	EVG/C/F/TAF (zbAM)	EFV/F/TDF (zVT)	EVG/C/F/TDF (Brückenkomparator)
3	G292-0102	●		●
	G292-0104	●		●
	G292-0111	●		●
2	G236-0102		●	●
	G236-0104		●	●

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

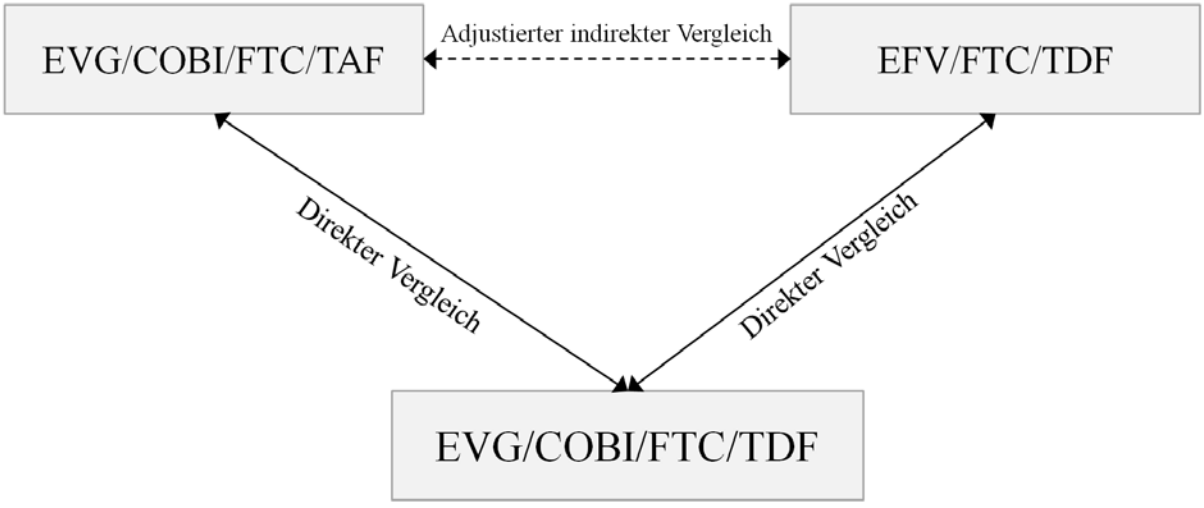


Abbildung 9: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von EVG/COBI/FTC/TAF mit EFV/FTC/TDF

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von virologischer Wirksamkeit

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zbAM für indirekte Vergleiche	
G292-0102	Virologische Wirksamkeit wurde mittels Snapshot-Algorithmus gemessen. Die Patienten wurden in die folgenden Kategorien eingeteilt: <u>Virologisches Ansprechen</u> Anteil an Patienten mit HIV-1-RNA<50 Kopien/mL im Analysefenster, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden <u>Virologisches Versagen</u> Anteil an Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten: • letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/mL, oder • fehlende HIV-1-RNA-Daten im Analysefenster und Therapieabbruch vor oder im Analysefenster – aufgrund fehlender Wirksamkeit oder – aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/mL • im Zeitraum zwischen der ersten Studienbehandlung und dem Zeitpunkt der letzten HIV-1-RNA-Messung unter Therapie im Analysefenster: Einnahme einer antiretroviralen Behandlung, die nicht die Studienbehandlung ist <u>Keine Daten im Analysefenster</u> Anteil an Patienten, die aus einem der folgenden Gründe keine Messwerte der HIV-1-RNA im Analysefenster aufwiesen: • Therapieabbruch aufgrund UE oder Tod vor oder im Analysefenster (unabhängig vom letzten verfügbaren HIV-1-RNA-Wert) • Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit vor oder im Analysefenster (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <50 Kopien/mL • unter Therapie, aber fehlende Daten im Analysefenster Zusätzlich dazu wird das virologische Ansprechen mit <20 Kopien/mL als Ansprechkriterium dargestellt.
G292-0104	Virologische Wirksamkeit wurde mittels Snapshot-Algorithmus gemessen. Die Patienten wurden in die folgenden Kategorien eingeteilt: <u>Virologisches Ansprechen</u> Anteil an Patienten mit HIV-1-RNA<50 Kopien/mL im Analysefenster, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden <u>Virologisches Versagen</u> Anteil an Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten: • letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/mL, oder • fehlende HIV-1-RNA-Daten im Analysefenster und Therapieabbruch vor oder im Analysefenster – aufgrund fehlender Wirksamkeit oder – aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer

Studie	Operationalisierung
	HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/mL • im Zeitraum zwischen der ersten Studienbehandlung und dem Zeitpunkt der letzten HIV-1-RNA-Messung unter Therapie im Analysefenster: Einnahme einer antiretroviralen Behandlung, die nicht die Studienbehandlung ist <u>Keine Daten im Analysefenster</u> Anteil an Patienten, die aus einem der folgenden Gründe keine Messwerte der HIV-1-RNA im Analysefenster aufwiesen: • Therapieabbruch aufgrund UE oder Tod vor oder im Analysefenster (unabhängig vom letzten verfügbaren HIV-1-RNA-Wert) • Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit vor oder im Analysefenster (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <50 Kopien/mL • unter Therapie, aber fehlende Daten im Analysefenster Zusätzlich dazu wird das virologische Ansprechen mit <20 Kopien/mL als Ansprechkriterium dargestellt.
G292-0111	Virologische Wirksamkeit wurde mittels Snapshot-Algorithmus gemessen. Die Patienten wurden in die folgenden Kategorien eingeteilt: <u>Virologisches Ansprechen</u> Anteil an Patienten mit HIV-1-RNA<50 Kopien/mL im Analysefenster, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden <u>Virologisches Versagen</u> Anteil an Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten: • letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/mL, oder • fehlende HIV-1-RNA-Daten im Analysefenster und Therapieabbruch vor oder im Analysefenster – aufgrund fehlender Wirksamkeit oder – aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/mL • im Zeitraum zwischen der ersten Studienbehandlung und dem Zeitpunkt der letzten HIV-1-RNA-Messung unter Therapie im Analysefenster: Einnahme einer antiretroviralen Behandlung, die nicht die Studienbehandlung ist <u>Keine Daten im Analysefenster</u> Anteil an Patienten, die aus einem der folgenden Gründe keine Messwerte der HIV-1-RNA im Analysefenster aufwiesen: • Therapieabbruch aufgrund UE oder Tod vor oder im Analysefenster (unabhängig vom letzten verfügbaren HIV-1-RNA-Wert) • Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit vor oder im Analysefenster (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <50 Kopien/mL • unter Therapie, aber fehlende Daten im Analysefenster Zusätzlich dazu wird das virologische Ansprechen mit <20 Kopien/mL als Ansprechkriterium dargestellt.
Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche	
G236-0102	Virologische Wirksamkeit wurde mittels Snapshot-Algorithmus gemessen. Die Patienten

Studie	Operationalisierung
	wurden in die folgenden Kategorien eingeteilt: Virologisches Ansprechen Anteil an Patienten mit HIV-1-RNA<50 Kopien/mL im Analysefenster, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden Virologisches Versagen Anteil an Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten: • letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/mL, oder • fehlende HIV-1-RNA-Daten im Analysefenster und Therapieabbruch vor oder im Analysefenster – aufgrund fehlender Wirksamkeit oder – aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/mL Keine Daten im Analysefenster Anteil an Patienten, die aus einem der folgenden Gründe keine Messwerte der HIV-1-RNA im Analysefenster aufwiesen: • Therapieabbruch aufgrund UE oder Tod vor oder im Analysefenster (unabhängig vom letzten verfügbaren HIV-1-RNA-Wert) • Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit vor oder im Analysefenster (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <50 Kopien/mL • unter Therapie, aber fehlende Daten im Analysefenster
G236-0104	Virologische Wirksamkeit wurde mittels Snapshot-Algorithmus gemessen. Die Patienten wurden in die folgenden Kategorien eingeteilt: Virologisches Ansprechen Anteil an Patienten mit HIV-1-RNA<50 Kopien/mL im Analysefenster, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden Virologisches Versagen Anteil an Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten: • letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/mL, oder • fehlende HIV-1-RNA-Daten im Analysefenster und Therapieabbruch vor oder im Analysefenster – aufgrund fehlender Wirksamkeit oder – aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/mL Keine Daten im Analysefenster Anteil an Patienten, die aus einem der folgenden Gründe keine Messwerte der HIV-1-RNA im Analysefenster aufwiesen: • Therapieabbruch aufgrund UE oder Tod vor oder im Analysefenster (unabhängig vom letzten verfügbaren HIV-1-RNA-Wert) • Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit vor oder im Analysefenster (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <50 Kopien/mL • unter Therapie, aber fehlende Daten im Analysefenster

HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, RNA=Ribonukleinsäure, UE=Unerwünschtes Ereignis, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für virologische Wirksamkeit in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zbAM für indirekte Vergleiche						
G292-0102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
G292-0104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
G292-0111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche						
G236-0102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
G236-0104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT=Intention-to-treat, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen hier berücksichtigten Studien wurde das virologische Ansprechen (<50 Kopien/mL) als primärer Endpunkt definiert. Die Einstufung der Patienten als Ansprecher erfolgte mittels Snapshot-Algorithmus. Die Patienten wurden nach den folgenden Kriterien als virologische Ansprecher, virologische Versager oder Patienten, die keine Daten im Analysefenster aufweisen, eingestuft:

Patienten wurden als **virologische Ansprecher** gemäß Snapshot definiert, wenn deren letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert bei <50 Kopien/mL lag, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden.

Als **virologische Versager** wurden Patienten wie folgt definiert,

- letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/mL, oder
- fehlende HIV-1-RNA-Daten im Analysefenster und Therapieabbruch vor oder im Analysefenster

- aufgrund fehlender Wirksamkeit oder
- aus anderen Gründen als aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/mL

- im Zeitraum zwischen der ersten Studienbehandlung und dem Zeitpunkt der letzten HIV-1-RNA-Messung unter Therapie im Analysefenster: Einnahme einer antiretroviralen Behandlung, die nicht die Studienbehandlung ist (nur für Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111 definiert)

In die Kategorie **„Keine virologischen Daten im Analysefenster“** wurden Patienten eingeordnet, die aus folgenden Gründen keine HIV-1-RNA-Werte im Analysefenster in Behandlung aufwiesen, aufgrund

- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Tod vor oder im Analysefenster (unabhängig vom letzten verfügbaren HIV-1-RNA-Wert)
- Therapieabbruch aus anderen Gründen als aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Tod oder fehlender Wirksamkeit vor oder im Analysefenster (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <50 Kopien/mL
- unter Therapie, aber fehlende Daten im Analysefenster

Von Interesse waren die Analysefenster zu Woche 48 und Woche 96, die in den Studien zum zbAM und den Studien zur zVT wie folgt definiert war:

Tabelle 4-78: Definition der Analysefenster in den Studien für den indirekten Vergleich

Studie	Analysefenster zu Woche 48 (von-bis, in Tagen)	Analysefenster zu Woche 96 (von-bis, in Tagen)
G292-0102	308-377	-
G292-0104	294-377	630-713
G292-0111	294-377	630-713
G236-0102	309-378	631-714
G236-0104	309-378	-

Über alle Studien hinweg waren die Analysefenster beinahe deckungsgleich, die geringen Abweichungen haben keinen Einfluss auf die Aussagekraft.

Das interessierende Kriterium in der vorliegenden Nutzenbewertung ist das virologische Ansprechen.

Im Zuge der Entwicklung immer sensitiverer und genauerer Tests zum Nachweis der Viruslast im Blut von HIV-Infizierten, besteht die Möglichkeit, eine noch wesentlich geringere Viruslast als <50 Kopien/mL sicher nachzuweisen. Aus diesem Grund wird

zusätzlich das Responsekriterium „HIV-1-RNA <20 Kopien/mL“ dargestellt. Da diese Definition jedoch noch keinen Eingang in die aktuellen Leitlinien von Fachgesellschaften und EMA gefunden hat, stellt „HIV-1-RNA <50 Kopien/mL“ das primär relevante Responsekriterium dar.

Generell ist dem Auswertungszeitpunkt zu Woche 48 beim virologischen Ansprechen eine besondere Bedeutung zuzumessen: Zum einen stellt der Anteil der Patienten unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL den von EMA und FDA empfohlenen Endpunkt dar, zum anderen ist die Dynamik des Viruslastabfalls nach Therapiebeginn von klinischer Bedeutung – so empfiehlt die Deutsch-Österreichische AIDS-Gesellschaft wie folgt:

> „Ein Abfall der HIV-RNA um weniger als 2 $\log_{10}$ nach vier Wochen oder eine HIV-RNA >50 Kopien/mL nach sechs Monaten sollten Anlass sein, die ART zu überprüfen und evtl. umzustellen“ [56].

Ähnliche Empfehlungen finden sich in weiteren relevanten Leitlinien, hier exemplarisch die der International Antiviral Society-USA (IAS-USA):

> „Suppression of plasma HIV-1 RNA levels to below detection limits (<20-75 copies/mL) should occur by 24 weeks regardless of prior treatment experience“ [133].

Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.6 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Verzerrungspotenzial

Studien mit dem zbAM

G292-0102

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

G292-0104

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

G292-0111

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studien mit der zVT

G236-0102

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In einem Amendment wurde der primäre Analyse-Algorithmus auf Anraten der FDA von dem ursprünglich geplanten Algorithmus TLOVR zu Snapshot geändert. Da dies jedoch die aktuelle Entwicklung von Analysemethoden im Bereich HIV widerspiegelt, hat dies keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

G236-0104

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials aller hier eingeschlossenen Studien, sind die Ergebnisse jeweils mit einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit behaftet.

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.

Woche 48

Tabelle 4-79: Ergebnisse für virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <50 Kopien/mL) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 48)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	112	99 (88,4)			58	51 (87,9)	1,05 [0,39; 2,78], 0,9294 1,01 [0,89; 1,13], 0,9298 0,00 [-0,10; 0,11], 0,9298[a]
G292-0104	435	405 (93,1)			432	399 (92,4)	1,12 [0,67; 1,87], 0,6739 1,01 [0,97; 1,05], 0,6738 0,01 [-0,03; 0,04], 0,6738[b]
G292-0111	431	395 (91,6)			435	385 (88,5)	1,42 [0,91; 2,24], 0,1236 1,04 [0,99; 1,08], 0,1225 0,03 [-0,01; 0,07], 0,1214[c]
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	296 (84,1)	348	305 (87,6)	0,75 [0,49; 1,14], 0,1784 0,96 [0,90; 1,02], 0,1777 -0,04 [-0,09; 0,02], 0,1766[d]
G236-0104			23	19 (82,6)	48	44 (91,7)	0,43 [0,10; 1,91], 0,2683 0,90 [0,73; 1,11], 0,3222 -0,09 [-0,26; 0,08], 0,3062[e]

[a] RD [95%-KI] basierend auf MH-Anteilen, adjustiert für Baseline HIV-1-RNA-Stratum (in %): -2,9 [-13,5; 7,7]

[b] RD [95,002%-KI] basierend auf MH-Anteilen, adjustiert für Baseline HIV-1-RNA- und Regions-Stratum (in %): 1,0 [-2,6; 4,5]

[c] RD [95,002%-KI] basierend auf MH-Anteilen, adjustiert für Baseline HIV-1-RNA- und Regions-Stratum (in %): 3,1 [-1,0; 7,1]

[d] RD [95,2%-KI] basierend auf MH-Anteilen, adjustiert für Baseline HIV-1-RNA-Stratum (in %): 3,6 [-1,6; 8,8] für den Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF

[e] RD [95%-KI] basierend auf MH-Anteilen, adjustiert für Baseline HIV-1-RNA-Stratum (in %): 9,2 [-9,9; 28,3] für den Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, KI=Konfidenzintervall, MH=Mantel-Haenszel, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RNA=Ribonukleinsäure, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien mit dem zbAM

In allen drei Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111 kann zu Woche 48 mit EVG/COBI/FTC/TAF eine höhere Ansprechrate beobachtet werden als unter

EVG/COBI/FTC/TDF. Die Ansprechraten unter EVG/COBI/FTC/TAF liegen bei 88,4% in Studie G292-0102, 93,1% in Studie G292-0104 und 91,6% in Studie G292-0111. Im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm sprachen in Studie G292-0102 87,9% der Patienten, in Studie G292-0104 92,4% der Patienten und in Studie G292-0111 88,5% der Patienten an. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist jeweils nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: G292-0102: 1,05 [0,39; 2,78], p=0,9294; G292-0104: 1,12 [0,67; 1,87], p=0,6739; G292-0111: 1,42 [0,91; 2,24], p=0,1236). In den Studien G292-0104 und G292-0111 konnte die präspezifizierte Nichtunterlegenheit zur 12%-Grenze gezeigt werden (RD [95,002%-KI] in %: G292-0104: 1,0 [-2,6; 4,5]; G292-0111: 3,1 [-1,0; 7,1]). Studie G292-0102 war nicht ausreichend dazu gepowert, die Nichtunterlegenheit zu zeigen (RD [95%-KI] in %: -2,9 [-13,5; 7,7]).

Studien mit der zVT

Zu Woche 48 zeigte sich unter EVG/COBI/FTC/TDF eine höhere Ansprechrate als unter EFV/FTC/TDF, erfasst mittels Snapshot-Algorithmus. In Studie G236-0102 sprachen 84,1% der Patienten im EFV/FTC/TDF-Arm und 87,6% der Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm virologisch an (OR [95%-KI]: 0,75 [0,49; 1,14], p=0,1784). In Studie G236-0104 waren dies im EFV/FTC/TDF-Arm 82,6% der Patienten und im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm 91,7% der Patienten (OR [95%-KI]: 0,43 [0,10; 1,91], p=0,2683). In Studie G236-0102 konnte die präspezifizierte Nichtunterlegenheit von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber EFV/FTC/TDF zur 12%-Grenze gezeigt werden (RD [95,2%-KI] in %: 3,6 [-1,6; 8,8]). Studie G236-0104 war zwar nicht dazu gepowert, die Nichtunterlegenheit zur 12%-Grenze konnte dennoch gezeigt werden (RD [95%-KI] in %: 9,2 [-9,9; 28,3]).

Tabelle 4-80: Ergebnisse für virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <20 Kopien/mL) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 48)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF**		**EVG/C/F/TDF**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF				
G292-0102	112	87 (77,7)	58	42 (72,4)
G292-0104	435	376 (86,4)	432	377 (87,3)
G292-0111	431	355 (82,4)	435	351 (80,7)

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Studien mit dem zbAM

Unter Verwendung des Responsekriteriums „<20 Kopien/mL“ besteht in Studie G292-0102 mit 77,7% vs. 72,4% eine höhere Ansprechrate im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm als im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm. In Studie G292-0104 liegt dieser Anteil der Ansprecher unter EVG/COBI/FTC/TAF geringfügig unter dem im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm, während in

Studie G292-0111 eine etwas höhere Ansprechrate im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm bestand als im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm.

Studien mit der zVT

In den Studien G236-0102 und G236-0104 wurde das virologische Ansprechen mittels Snapshot-Algorithmus nicht für das Responsekriterium <20 Kopien/mL ausgewertet.

Woche 96

Tabelle 4-81: Ergebnisse für virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <50 Kopien/mL) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 96)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	435	388 (89,2)			432	381 (88,2)	1,11 [0,73; 1,68], 0,6417 1,01 [0,96; 1,06], 0,6417 0,01 [-0,03; 0,05], 0,6416[a]
G292-0111	431	362 (84,0)			435	358 (82,3)	1,13 [0,79; 1,61], 0,5063 1,02 [0,96; 1,08], 0,5061 0,02 [-0,03; 0,07], 0,5059[b]
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	287 (81,5)	348	293 (84,2)	0,83 [0,56; 1,23], 0,3507 0,97 [0,91; 1,04], 0,3504 -0,03 [-0,08; 0,03], 0,3498[c]

[a] RD [95%-KI] basierend auf MH-Anteilen, adjustiert für Baseline HIV-1-RNA- und Regions-Stratum (in %): 1,3 [-2,9; 5,5]

[b] RD [95%-KI] basierend auf MH-Anteilen, adjustiert für Baseline HIV-1-RNA- und Regions-Stratum (in %): 1,7 [-3,3; 6,8]

[c] RD [95,2%-KI] basierend auf MH-Anteilen, adjustiert für Baseline HIV-1-RNA-Stratum (in %): 2,7 [-2,9; 8,3] für den Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, KI=Konfidenzintervall, MH=Mantel-Haenszel, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RNA=Ribonukleinsäure, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien mit dem zbAM

In beiden Studien G292-0104 und G292-0111 kann nach 96 Wochen Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF eine höhere Ansprechrate beobachtet werden als unter EVG/COBI/FTC/TDF. Die Ansprechraten unter EVG/COBI/FTC/TAF liegen bei 89,2% in Studie G292-0104 und 84,0% in Studie G292-0111. Im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm sprachen in Studie G292-0104 88,2% der Patienten und in Studie G292-0111 82,3% der Patienten an.

Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist jeweils nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: G292-0104: 1,11 [0,73; 1,68], p=0,6417; G292-0111: 1,13 [0,79; 1,61], p=0,5063). In den Studien G292-0104 und G292-0111 konnte die Nichtunterlegenheit zur 12%-Grenze gezeigt werden (RD [95%-KI] in %: G292-0104: 1,3 [-2,9; 5,5]; G292-0111: 1,7 [-3,3; 6,8]).

Studien mit der zVT

Nach 96 Wochen Behandlung zeigte sich unter EVG/COBI/FTC/TDF eine höhere Ansprechrate als unter EFV/FTC/TDF, erfasst mittels Snapshot-Algorithmus. In Studie G236-0102 sprachen 81,5% der Patienten im EFV/FTC/TDF-Arm und 84,2% der Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm virologisch an (OR [95%-KI]: 0,83 [0,56; 1,23], p=0,3507). In Studie G236-0102 konnte die Nichtunterlegenheit von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber EFV/FTC/TDF zur 12%-Grenze gezeigt werden (RD [95,2%-KI] in %: 2,7 [-2,9; 8,3]).

Tabelle 4-82: Ergebnisse für virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <20 Kopien/mL) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 96)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF**		**EVG/C/F/TDF**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF				
G292-0104	435	367 (84,4)	432	361 (83,6)
G292-0111	431	339 (78,7)	435	334 (76,8)

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Studien mit dem zbAM

Auch nach 96 Wochen liegen die Ansprechraten, ähnlich zu der Analyse mit dem Responsekriterium <50 Kopien/mL, unter EVG/COBI/FTC/TAF etwas höher als im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 wurde das virologische Ansprechen mittels Snapshot-Algorithmus nicht für das Responsekriterium <20 Kopien/mL ausgewertet.

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: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Im Falle statistischer Heterogenität in den Meta-Analysen zum zbAM bzw. der zVT werden in erster Linie die Phase-II-Studien G292-0102 bzw. G236-0104 aus der Meta-Analyse ausgeschlossen, da diese auf einer deutlich geringeren Patientenzahl basieren als die großen Phase-III-Studien G292-0104, G292-0111 und G236-0102, die grundsätzlich belastbarere Ergebnisse liefern. Bei geringerer Patientenzahl steigt die Wahrscheinlichkeit von Zufallsergebnissen zu einzelnen Endpunkten was zu statistischer Heterogenität in der Meta-Analyse führen kann.

Kann die Heterogenität dadurch gelöst werden, werden indirekte Vergleiche und entsprechend auch Subgruppenanalysen zwar sowohl unter Ein- als auch Ausschluss der Phase-II-Studien durchgeführt, für die Zusatznutzenableitung wird der indirekte Vergleich, welcher auf statistisch homogenen Ergebnissen basiert, herangezogen. Sollte sich die Heterogenität durch den Ausschluss der Studie nicht lösen, wird der indirekte Vergleich für die Gesamtpopulation zwar aus Vollständigkeitsgründen durchgeführt und dargestellt, zur Zusatznutzenableitung wird dieser Gesamtschätzer jedoch nicht herangezogen. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen basierend auf allen Studien durchgeführt.

Im Falle gleichgerichteter Effekte und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien wird der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung jedoch herangezogen, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer hatten.

Meta-Analyse zu Studien mit dem zbAM

Woche 48

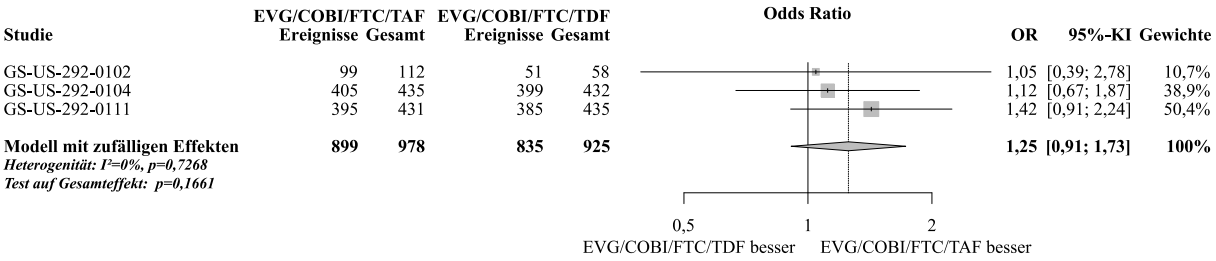


Abbildung 10: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7268; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,25 [0,91; 1,73], p=0,1661). Auch das RR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 11.

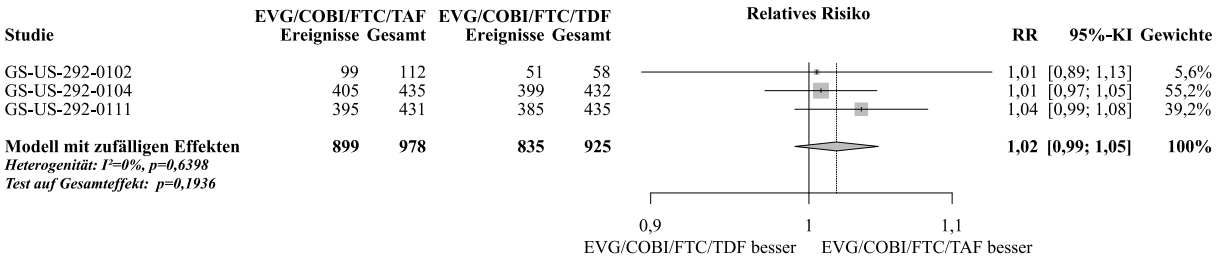


Abbildung 11: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Woche 96

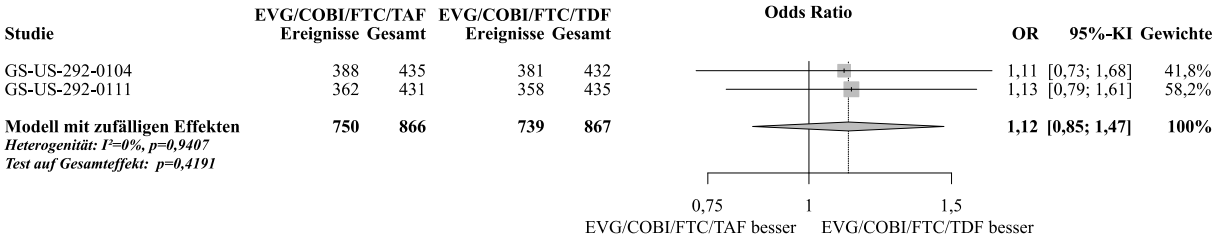


Abbildung 12: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Die Meta-Analyse zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,9407; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,12 [0,85; 1,47], p=0,4191). Auch das RR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 13.

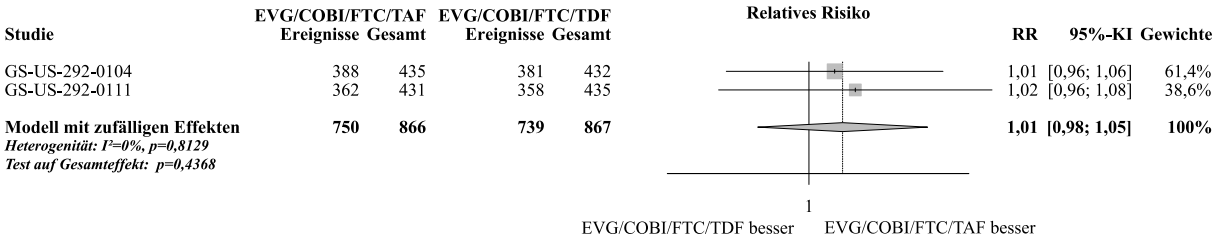


Abbildung 13: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96)

Da keine direkte Evidenz zur Verfügung steht, ist eine Konsistenzprüfung nicht möglich.

Meta-Analyse zu Studien mit der zVT

Woche 48

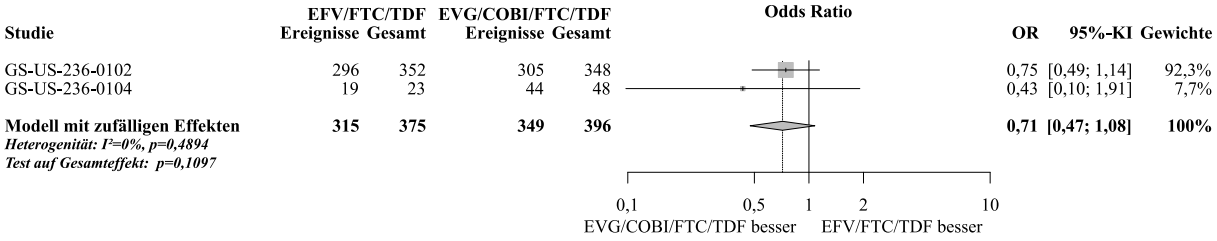


Abbildung 14: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,4894; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,71 [0,47; 1,08], p=0,1097). Auch das RR zeigt ähnliche Ergebnisse, siehe Abbildung 15.

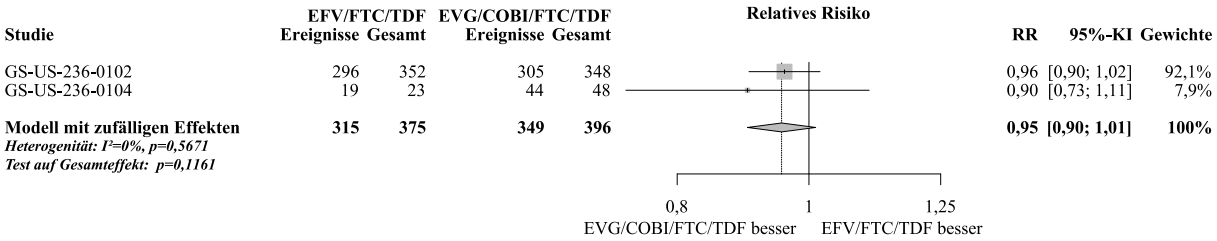


Abbildung 15: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Da keine direkte Evidenz zur Verfügung steht, ist eine Konsistenzprüfung nicht möglich.

Woche 96

Da für die Studien mit der zVT nur eine Studie mit einem Auswertungszeitpunkt zu Woche 96 vorliegt, wird für diesen Auswertungszeitpunkt keine Meta-Analyse zu den Studien mit der zVT durchgeführt.

Da die Operationalisierung des virologischen Ansprechens mit <20 Kopien/mL durch die Betrachtung des virologischen Ansprechens mit <50 Kopien/mL abgedeckt ist und nur aus Vollständigkeitsgründen dargestellt wird, wird für diese Kategorie weder eine Meta-Analyse noch ein indirekter Vergleich durchgeführt. Diese Variable wurde nur in den Studien zum zbAM erhoben. Ein indirekter Vergleich ist somit nicht möglich.

Indirekter Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den indirekten Vergleich zu virologischer Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) aus RCT für indirekte Vergleiche

Zeitpunkt Endpunkt	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Woche 48			
Virologisches Ansprechen (Snapshot)	1,25 [0,91; 1,73], 0,1661 1,02 [0,99; 1,05], 0,1936	0,71 [0,47; 1,08], 0,1097 0,95 [0,90; 1,01], 0,1161	1,75 [1,04; 2,96], 0,0346 1,07 [1,00; 1,14], 0,0478
Woche 96			
Virologisches Ansprechen (Snapshot)	1,12 [0,85; 1,47], 0,4191 1,01 [0,98; 1,05], 0,4368	0,83 [0,56; 1,23], 0,3507 0,97 [0,91; 1,04], 0,3504	1,35 [0,84; 2,18], 0,2198 1,05 [0,97; 1,13], 0,2327

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Der indirekte Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF mit EFV/FTC/TDF zu Woche 48 zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen, der zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF ausgeprägt ist (OR [95%-KI]: 1,75 [1,04; 2,96], p=0,0346).

Zu Woche 96 besteht im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,35 [0,84; 2,18], p=0,2198).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 dargelegt.

Gemäß den Leitlinien-Empfehlungen der Deutsch-Österreichischen AIDS-Gesellschaft ist das primäre Ziel eines antiretroviralen Regimes bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten das dauerhafte Absenken der Plasmavirämie unter <50 Kopien/mL, um Mortalität und Morbidität zu vermindern [56]. Wie auch bereits durch den G-BA und das IQWiG festgestellt, ist die Bedeutung der Viruslast als Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich unbestritten und der primäre Endpunkt virologisches Ansprechen wird als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/ Tod“ eingeschätzt [13]. Die Erhebung der virologischen Wirksamkeit unterliegt keiner subjektiven Interpretation und die Ergebnisse für diesen Endpunkt sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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.

4.3.2.1.3.1.2 Immunologische Wirksamkeit – 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 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	EVG/C/F/TAF (zbAM)	EFV/F/TDF (zVT)	EVG/C/F/TDF (Brückenkomparator)
3	G292-0102	●		●
	G292-0104	●		●
	G292-0111	●		●
2	G236-0102		●	●
	G236-0104		●	●

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

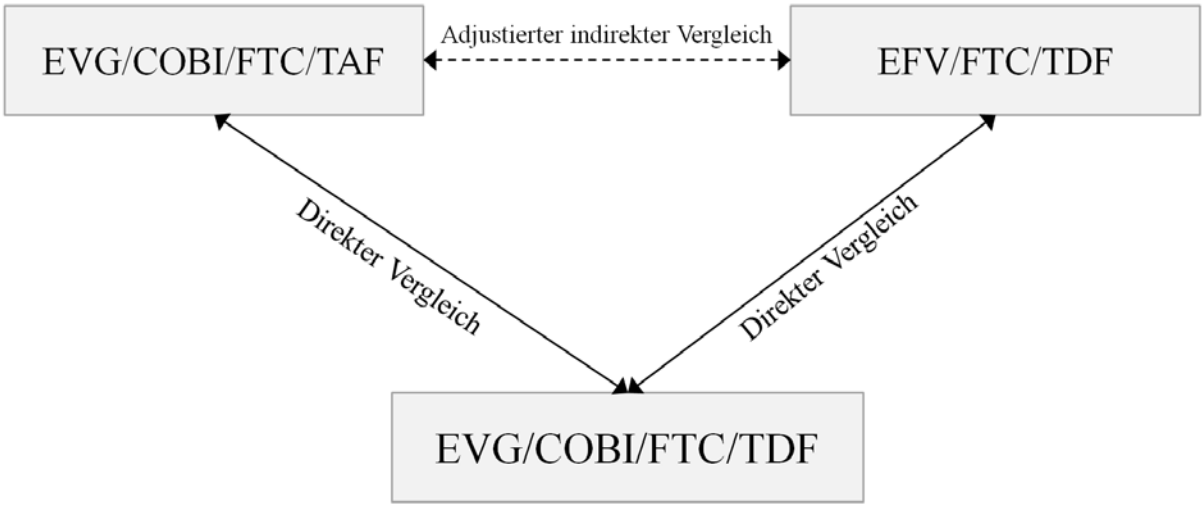


Abbildung 16: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von EVG/COBI/FTC/TAF mit EFV/FTC/TDF

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von immunologischer Wirksamkeit

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zbAM für indirekte Vergleiche	
G292-0102	Mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl ab Baseline
G292-0104	Mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl ab Baseline
G292-0111	Mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl ab Baseline
Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche	
G236-0102	Mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl ab Baseline
G236-0104	Mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl ab Baseline
CD4=Cluster of Differentiation 4, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie	

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 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für immunologische Wirksamkeit in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zbAM für indirekte Vergleiche						
G292-0102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
G292-0104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
G292-0111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche						
G236-0102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
G236-0104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT=Intention-to-treat, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde jeweils operationalisiert als Veränderung der mittleren Anzahl der CD4-Zellen zwischen Baseline, Woche 48 und Woche 96 (nur G292-0104, G292-0111 und G236-0102).

Die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-87: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse der Veränderung der CD4-Zellzahl bis Woche 48

Studie	EVG/C/F/TAF	EFV/F/TDF	EVG/C/F/TDF
G292-0102	4,5%		3,4%
G292-0104	5,1%		6,9%
G292-0111	6,3%		8,0%
G236-0102		10,5%	6,6%
G236-0104		8,7%	6,3%
C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil			

Tabelle 4-88: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse der Veränderung der CD4-Zellzahl bis Woche 96

Studie	EVG/C/F/TAF	EFV/F/TDF	EVG/C/F/TDF
G292-0104	9,2%		11,1%
G292-0111	14,4%		15,2%
G236-0102		14,2%	11,8%
C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil			

Der Nichtberücksichtigungsanteil in Studie G292-0102 lag zu Woche 48 bei ca. 4,5% im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und 3,4% im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm. In Studie G292-0104 lag der Nichtberücksichtigungsanteil zu Woche 48 bei 5,1% im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und 6,9% im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm und erhöhte sich leicht zu Woche 96 (9,2% vs. 11,1%: EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF). In Studie G292-0111 wurden zu Woche 48 6,3% der Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und 8,0% der Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm in der Analyse nicht berücksichtigt, der Anteil erhöhte sich leicht zu Woche 96 (14,4% vs. 15,2%: EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF). Hinsichtlich der Studie G236-0102 lag der Anteil zu Woche 48 bei 10,5% im EFV/FTC/TDF-Arm und 6,6% im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm und erhöhte sich ebenfalls leicht zu Woche 96 (14,2% vs. 11,8%: EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF). In Studie G236-0104 lag der Anteil bei 8,7% im EFV/FTC/TDF-Arm und bei 6,3% im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm. Allerdings ist eine Abschätzung des Einflusses möglich, da die Studienabbrecher detailliert in Tabelle 4-71 und Tabelle 4-72 beschrieben sind.

Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt. Als Sensitivitätsanalyse werden hier auch die beobachteten Daten (Observed-Auswertung) dargestellt.

Eine Auswertung mittels LOCF-Imputation liegt nur für die Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G236-0102 vor.

Dieser Endpunkt ist bei nicht-vorbehandelten Patienten unabhängig vom Ausgangswert hoch patientenrelevant: Insbesondere zu Beginn einer antiretroviralen Therapie impliziert eine größere Dynamik der Entwicklung der CD4-Zellzahl eine raschere Rekonstitution des Immunsystems, wodurch und so bei den Patienten mit einem schlechten Immunstatus der für die Entwicklung AIDS-definierender Erkrankungen relevante, niedrige CD4-Zellbereich rascher verlassen wird. Hier wird somit dem früheren Zeitpunkt zu Woche 48 eine besondere Relevanz zugemessen.

Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.6 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Verzerrungspotenzial

Studien mit dem zbAM

G292-0102

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

G292-0104

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zwar sind die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 96 erhöht, die Studienabbrecher sind jedoch detailliert beschrieben und die Anteile sind zwischen den Armen ausgeglichen. Vor diesem Hintergrund und da dem Zeitpunkt zu Woche 48 hier eine besondere Bedeutung zukommt, führt der erhöhte Nichtberücksichtigungsanteil zu Woche 96 nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzials des gesamten Endpunktes. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

G292-0111

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zwar sind die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 96 erhöht, die Studienabbrecher sind jedoch detailliert beschrieben und die Anteile sind zwischen den Armen ausgeglichen. Vor diesem Hintergrund und da dem Zeitpunkt zu Woche 48 hier eine besondere Bedeutung zukommt, führt der erhöhte Nichtberücksichtigungsanteil zu Woche 96 nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzials des gesamten Endpunktes. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Studien mit der zVT

G236-0102

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zwar sind die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 96 erhöht, die Studienabbrecher sind jedoch detailliert beschrieben und die Anteile sind zwischen den Armen ausgeglichen. Vor diesem Hintergrund und da dem Zeitpunkt zu Woche 48 hier eine besondere Bedeutung zukommt, führt der erhöhte Nichtberücksichtigungsanteil zu Woche 96 nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzials des gesamten Endpunktes. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

G236-0104

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials aller hier eingeschlossenen Studien, sind die Ergebnisse jeweils mit einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit behaftet.

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.

Woche 48

Tabelle 4-89: Ergebnisse für immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, LOCF-Imputation, Woche 48)

Vergleich **Studie** Gruppe	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF					
G292-0102					
EVG/C/F/TAF	112	404 (181,6)	111	173 (143,4)	-27,00 [-67,65; 13,65], 0,1930
EVG/C/F/TDF	58	394 (209,6)	58	200 (119,2)	
G292-0104					
EVG/C/F/TAF	435	437 (223,7)	432	231 (183,1)	11,00 [-13,03; 35,03], 0,3696
EVG/C/F/TDF	432	426 (212,3)	431	220 (177,0)	
G292-0111					
EVG/C/F/TAF	430	414 (206,8)	427	224 (174,7)	29,00 [6,27; 51,73], 0,0124
EVG/C/F/TDF	435	431 (226,8)	432	195 (165,0)	SMD: 0,17 [0,04; 0,30]

Vergleich **Studie** Gruppe	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF					
G236-0102[a]					
EFV/F/TDF	352	382 (170,2)	352	193 (154,0)	-37,00 [-60,83; -13,17], 0,0023
EVG/C/F/TDF	348	391 (188,6)	348	230 (167,3)	SMD: -0,23 [-0,38; -0,08]

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MW=Mittelwert, MD=Mittelwertdifferenz, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Studien mit dem zbAM

Bis Woche 48 stieg die CD4-Zellzahl in den Phase-III-Studien G292-0104 (MD [95%-KI]: 11,00 [-13,03; 35,03], p=0,3696) und G292-0111 (MD [95%-KI]: 29,00 [6,27; 51,73], p=0,0124) unter EVG/COBI/FTC/TAF im Mittel numerisch stärker an als unter EVG/COBI/FTC/TDF. In Studie G292-0111 war der Unterschied zwischen den Behandlungen auch statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 0,17 [0,04; 0,30]). In Studie G292-0102 nahm die CD4-Zellzahl unter EVG/COBI/FTC/TAF bis Woche 48 im Mittel weniger stark zu als unter EVG/COBI/FTC/TDF (MD [95%-KI]: -27,00 [-67,65; 13,65], p=0,1930). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungen ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Studien mit der zVT

Eine Auswertung mittels LOCF-Imputation lag lediglich für Studie G236-0102 vor. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF (MD [95%-KI]: -37,00 [-60,83; -13,17], p=0,0023), der jedoch nicht klinisch relevant ist (SMD [95%-KI]: -0,23 [-0,38; -0,08]).

Tabelle 4-90: Ergebnisse für immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Observed-Auswertung, Woche 48)

Vergleich **Studie** Gruppe	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF					
G292-0102					
EVG/C/F/TAF	112	404 (181,6)	107	177 (144,1)	-27,00 [-68,71; 14,71], 0,2046
EVG/C/F/TDF	58	394 (209,6)	56	204 (120,4)	
G292-0104					
EVG/C/F/TAF	435	437 (223,7)	413	235 (183,1)	13,00 [-11,79; 37,79], 0,3041
EVG/C/F/TDF	432	426 (212,3)	402	222 (178,0)	

Vergleich **Studie** Gruppe	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
G292-0111					
EVG/C/F/TAF	430	414 (206,8)	404	225 (171,2)	25,00 [1,93; 48,07], 0,0337 SMD: 0,15 [0,01; 0,29]
EVG/C/F/TDF	435	431 (226,8)	400	200 (162,5)	
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF					
G236-0102					
EFV/F/TDF	352	382 (170,2)	315	206 (153,4)	-33,00 [-57,85; -8,15], 0,0092 SMD: -0,21 [-0,36; -0,05]
EVG/C/F/TDF	348	391 (188,6)	325	239 (167,2)	
G236-0104					
EFV/F/TDF	23	454 (137,6)	21	166 (158,5)	-74,00 [-158,53; 10,53], 0,0862
EVG/C/F/TDF	48	378 (179,8)	45	240 (172,8)	

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MW=Mittelwert, MD=Mittelwertdifferenz, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Studien mit dem zbAM

Mittels Observed-Auswertung zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie in der Analyse mittels LOCF-Imputation. Auch hier besteht in Studie G292-0111 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (MD [95%-KI]: 25,00 [1,93; 48,07], p=0,0337). Klinische Relevanz anhand der SMD besteht jedoch nicht (SMD [95%-KI]: 0,15 [0,01; 0,29]). In Studie G292-0104 besteht ein leichter numerischer Vorteil für EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF (MD [95%-KI]: 13,00 [-11,79; 37,79], p=0,3041), während in Studie G292-0102 ein numerischer Unterschied zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TDF besteht (MD [95%-KI]: -27,00 [-68,71; 14,71], p=0,2046). Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht jedoch nicht.

Studien mit der zVT

In den Studien G236-0102 und G236-0104 nahm die CD4-Zellzahl unter EFV/FTC/TDF bis Woche 48 im Mittel weniger stark zu als unter EVG/COBI/FTC/TDF. Die MD [95%-KI] in Studie G236-0102 liegt bei -33,00 [-57,85; -8,15] mit p=0,0092 und ist statistisch signifikant zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF. Einen klinisch relevanten Unterschied stellt dies anhand der SMD jedoch nicht dar (SMD [95%-KI]: -0,21 [-0,36; -0,05]). In Studie G236-0104 liegt die MD [95%-KI] bei -74,00 [-158,53; 10,53] mit p=0,0862 und ist nicht statistisch signifikant.

Woche 96

Tabelle 4-91: Ergebnisse für die immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, LOCF-Imputation, Woche 96)

Vergleich **Studie** Gruppe	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF					
G292-0104					
EVG/C/F/TAF	435	437 (223,7)	432	276 (202,7)	10,00 [-17,46; 37,46], 0,4753
EVG/C/F/TDF	432	426 (212,3)	431	266 (208,8)	
G292-0111					
EVG/C/F/TAF	430	414 (206,8)	427	271 (187,0)	21,00 [-3,79; 45,79], 0,0969
EVG/C/F/TDF	435	431 (226,8)	432	250 (183,7)	
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF					
G236-0102					
EFV/F/TDF	352	382 (170,2)	352	247 (188,3)	-31,00 [-60,75; -1,25], 0,0411
EVG/C/F/TDF	348	391 (188,6)	348	278 (212,4)	SMD: -0,15 [-0,30; -0,01]

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MW=Mittelwert, MD=Mittelwertdifferenz, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Studien mit der zVT

Bis Woche 96 stieg die CD4-Zellzahl in den Phase-III-Studien G292-0104 (MD [95%-KI]: 10,00 [-17,46; 37,46], p=0,4753) und G292-0111 (MD [95%-KI]: 21,00 [-3,79; 45,79], p=0,0969) unter EVG/COBI/FTC/TAF im Mittel numerisch stärker an als unter EVG/COBI/FTC/TDF. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Studien mit dem zbAM

In der Auswertung mittels LOCF zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF (MD [95%-KI]: -31,00 [-60,75; -1,25], p=0,0411), der jedoch nicht klinisch relevant ist (SMD [95%-KI]: -0,15 [-0,30; -0,01]).

Tabelle 4-92: Ergebnisse für die immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Observed-Auswertung, Woche 96)

Vergleich **Studie** Gruppe	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF					
G292-0104					
EVG/C/F/TAF	435	437 (223,7)	395	285 (203,0)	14,00 [-14,88; 42,88], 0,3420
EVG/C/F/TDF	432	426 (212,3)	384	271 (208,1)	
G292-0111					
EVG/C/F/TAF	430	414 (206,8)	369	274 (184,0)	14,00 [-12,23; 40,23], 0,2956
EVG/C/F/TDF	435	431 (226,8)	369	260 (179,6)	
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF					
G236-0102					
EFV/F/TDF	352	382 (170,2)	302	273 (189,7)	-22,00 [-54,05; 10,05], 0,1785
EVG/C/F/TDF	348	391 (188,6)	307	295 (213,3)	

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MW=Mittelwert, MD=Mittelwertdifferenz, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Studien mit der zVT

Mittels Observed-Auswertung zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie in der Analyse mittels LOCF-Imputation. In beiden Studien liegt ein numerischer Vorteil einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF vor, der jedoch weder in Studie G292-0104 (MD [95%-KI]: 14,00 [-14,88; 42,88], p=0,3420) noch in Studie G292-0111 statistisch signifikant ist (MD [95%-KI]: 14,00 [-12,23; 40,23], p=0,2956).

Studien mit dem zbAM

Hinsichtlich der Veränderung der CD4-Zellzahl bis Woche 96 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -22,00 [-54,05; 10,05], p=0,1785).

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: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Im Falle statistischer Heterogenität in den Meta-Analysen zum zbAM bzw. der zVT werden in erster Linie die Phase-II-Studien G292-0102 bzw. G236-0104 aus der Meta-Analyse ausgeschlossen, da diese auf einer deutlich geringeren Patientenzahl basieren als die großen Phase-III-Studien G292-0104, G292-0111 und G236-0102, die grundsätzlich belastbarere Ergebnisse liefern. Bei geringerer Patientenzahl steigt die Wahrscheinlichkeit von Zufallsergebnissen zu einzelnen Endpunkten was zu statistischer Heterogenität in der Meta-Analyse führen kann.

Kann die Heterogenität dadurch gelöst werden, werden indirekte Vergleiche und entsprechend auch Subgruppenanalysen zwar sowohl unter Ein- als auch Ausschluss der Phase-II-Studien durchgeführt, für die Zusatznutzenableitung wird der indirekte Vergleich, welcher auf statistisch homogenen Ergebnissen basiert, herangezogen. Sollte sich die Heterogenität durch den Ausschluss der Studie nicht lösen, wird der indirekte Vergleich für die Gesamtpopulation zwar aus Vollständigkeitsgründen durchgeführt und dargestellt, zur Zusatznutzenableitung wird dieser Gesamtschätzer jedoch nicht herangezogen. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen basierend auf allen Studien durchgeführt.

Im Falle gleichgerichteter Effekte und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien wird der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung jedoch herangezogen, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer hatten.

Meta-Analyse zu Studien mit dem zbAM

Woche 48

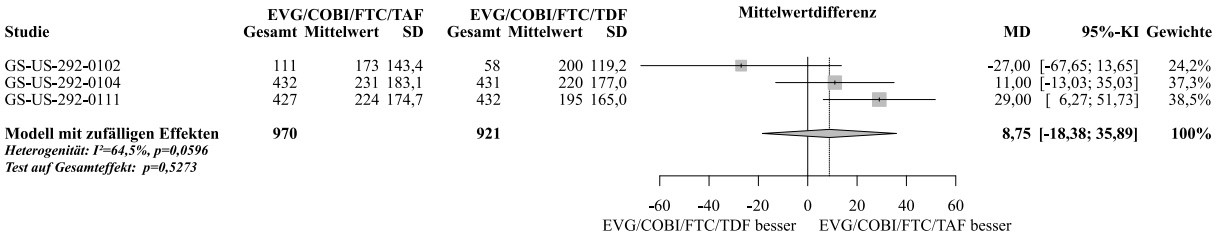


Abbildung 17: Meta-Analyse für Veränderung der CD4-Zellzahl aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (LOCF-Imputation, REM, Woche 48)

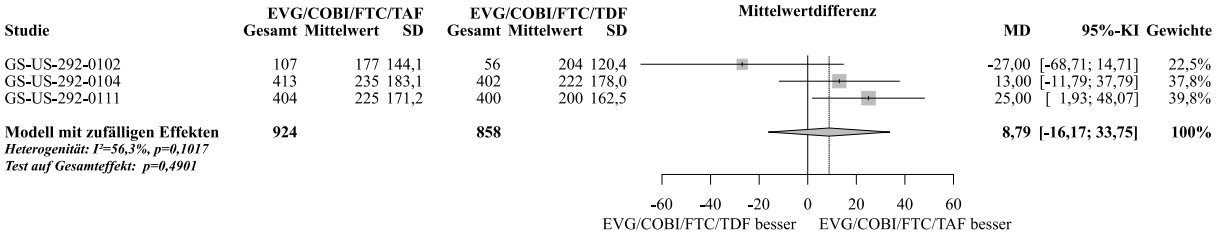


Abbildung 18: Meta-Analyse für Veränderung der CD4-Zellzahl aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (Observed-Auswertung, REM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu der Veränderung der CD4-Zellzahl mittels LOCF-Imputation zeigt für die Studien mit dem zbAM – bei heterogener Datenlage (p=0,0596; I^2=64,5%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 8,75 [-18,38; 35,89], p=0,5273). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die Observed-Auswertung (MD [95%-KI]: 8,79 [-16,17; 33,75], p=0,4901).

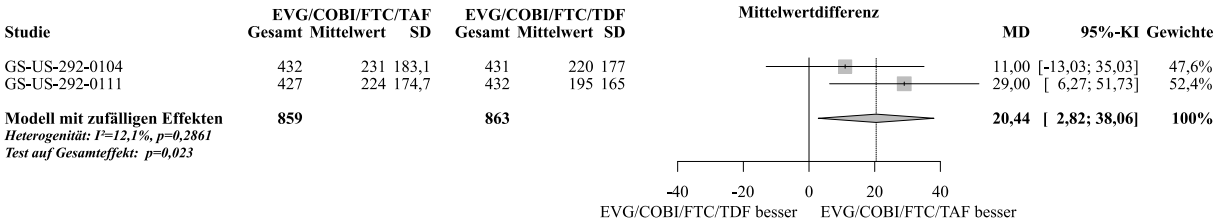


Abbildung 19: Meta-Analyse für Veränderung der CD4-Zellzahl aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (LOCF-Imputation, REM, Woche 48, unter Ausschluss der Studie G292-0102)

Unter Ausschluss der Studie G292-0102 zeigt sich – bei homogener Datenlage (p=0,2861; I^2=12,1%) – ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (MD [95%-KI]: 20,44 [2,82; 38,06], p=0,023). Die Untergrenze des 95%-KI der SMD liegt unter 0,20 (SMD [95%-KI]: 0,12 [0,01; 0,22]). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die Observed-Auswertung (MD [95%-KI]: 19,43 [2,54; 36,32], p=0,0241; SMD [95%-KI]: 0,11 [0,01; 0,21]).

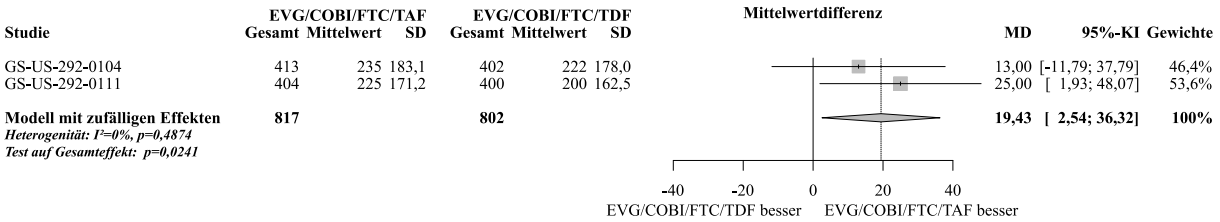


Abbildung 20: Meta-Analyse für Veränderung der CD4-Zellzahl aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (Observed-Auswertung, REM, Woche 48, unter Ausschluss der Studie G292-0102)

Woche 96



Abbildung 21: Meta-Analyse für Veränderung der CD4-Zellzahl aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (LOCF-Imputation, REM, Woche 96)

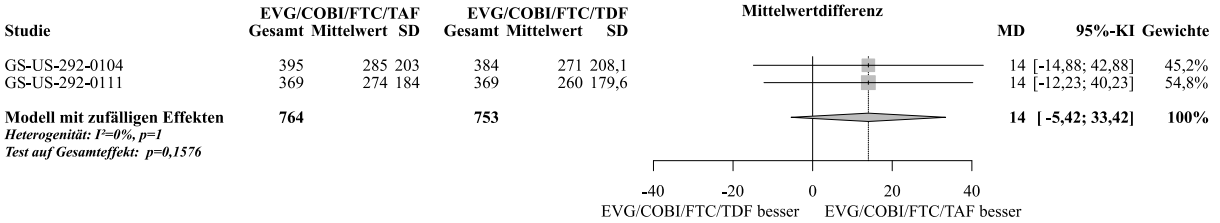


Abbildung 22: Meta-Analyse für Veränderung der CD4-Zellzahl aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (Observed-Auswertung, REM, Woche 96)

Die Meta-Analyse zu der Veränderung der CD4-Zellzahl mittels LOCF-Imputation zeigt für die Studien mit dem zbAM – bei homogener Datenlage (p=0,56; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 16,06 [-2,34; 34,46], p=0,0872). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die Observed-Auswertung (MD [95%-KI]: 14,00 [-5,42; 33,42], p=0,1576).

Da keine direkte Evidenz zur Verfügung steht, ist eine Konsistenzprüfung nicht möglich.

Meta-Analyse zu Studien mit der zVT

Woche 48

Eine Meta-Analyse war nur mittels Observed-Auswertung möglich, da in Studie G236-0104 keine LOCF-Auswertung vorlag.

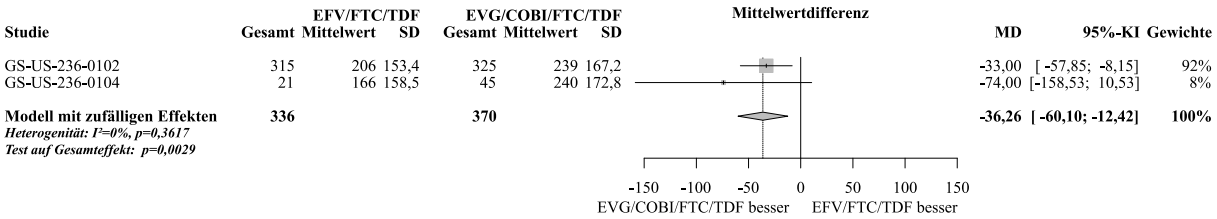


Abbildung 23: Meta-Analyse für Veränderung der CD4-Zellzahl aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (Observed-Auswertung, REM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,3617; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EFV/FTC/TDF. Die MD [95%-KI] liegt bei -36,26 [-60,10; -12,42] mit p=0,0029 (SMD [95%-KI]: -0,22 [-0,37; -0,07]).

Woche 96

Da für die Studien mit der zVT nur eine Studie mit einem Auswertungszeitpunkt zu Woche 96 vorliegt, wird für diesen Auswertungszeitpunkt keine Meta-Analyse zu den Studien mit der zVT durchgeführt.

Da keine direkte Evidenz zur Verfügung steht, ist eine Konsistenzprüfung nicht möglich.

Indirekter Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF

In der Meta-Analyse zum zbAM bestand statistische Heterogenität, die durch Ausschluss der Studie G292-0102 gelöst werden konnte. Im Folgenden wird der indirekte Vergleich zwar sowohl unter Ein- als auch Ausschluss der Studie durchgeführt, als für die Zusatznutzenableitung relevant wird die Analyse unter Ausschluss der Studie G292-0102 erachtet.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den indirekten Vergleich zu immunologischer Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Endpunkt/ Analyse	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF MD [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF MD [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF MD [95%-KI], p-Wert**
Unter Einschluss von Studie G292-0102			
Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation)[a]	8,75 [-18,38; 35,89], 0,5273 SMD: 0,06 [-0,09; 0,22]	-37,00 [-60,83; -13,17], 0,0023 SMD: -0,23 [-0,38; -0,08]	45,75 [9,64; 81,87], 0,0130 SMD: 0,29 [0,08; 0,51]
Veränderung der CD4-Zellzahl (Observed-Auswertung)[b]	8,79 [-16,17; 33,75], 0,4901 SMD: 0,06 [-0,08; 0,21]	-36,26 [-60,10; -12,42], 0,0029 SMD: -0,22 [-0,37; -0,07]	45,05 [10,53; 79,57], 0,0105 SMD: 0,29 [0,08; 0,49]
Unter Ausschluss von Studie G292-0102			
Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation)[a]	20,44 [2,82; 38,06], 0,023 SMD: 0,12 [0,01; 0,22]	-37,00 [-60,83; -13,17], 0,0023 SMD: -0,23 [-0,38; -0,08]	57,44 [27,80; 87,07], 0,0001 SMD: 0,35 [0,16; 0,53]
Veränderung der CD4-Zellzahl (Observed-Auswertung)[b]	19,43 [2,54; 36,32], 0,0241 SMD: 0,11 [0,01; 0,21]	-36,26 [-60,10; -12,42], 0,0029 SMD: -0,22 [-0,37; -0,07]	55,69 [26,48; 84,91], 0,0002 SMD: 0,33 [0,16; 0,51]

[a] auf Seiten der zVT ist lediglich Studie G236-0102 eingeschlossen

[b] auf Seiten der zVT sind zwei Studien (G236-0102 und G236-0104) eingeschlossen

CD4=Cluster of Differentiation 4, C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, LOCF=Last Observation Carried Forward, MD=Mittelwertdifferenz, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der indirekte Vergleich zu Woche 48 zeigt sowohl unter Einschluss (MD [95%-KI]: 45,75 [9,64; 81,87], p=0,0130) als auch Ausschluss der Studie G292-0102 (MD [95%-KI]: 57,44 [27,80; 87,07], p=0,0001) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich der Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation), der zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF ausgeprägt ist. Die CD4-Zellzahl stieg also unter EVG/COBI/FTC/TAF statistisch signifikant stärker an als unter EFV/FTC/TDF. Dies zeigt sich konsistent sowohl in der LOCF- als auch in der Observed-Auswertung. Die Untergrenze des 95%-KI der SMD liegt jeweils unter 0,20.

Aufgrund der klinischen und statistischen Homogenität der beiden Studien G292-0104 und G292-0111 zu diesem Endpunkt, wird die Analyse unter Ausschluss der Studie G292-0102 zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den indirekten Vergleich zu der immunologischen Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96)

Endpunkt/ Analyse	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF MD [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF MD [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF MD [95%-KI], p-Wert**
Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation)	16,06 [-2,34; 34,46], 0,0872 SMD: 0,08 [-0,01; 0,18]	-31,00 [-60,75; -1,25], 0,0411 SMD: -0,15 [-0,30; -0,01]	47,06 [12,08; 82,04], 0,0084 SMD: 0,24 [0,06; 0,41]
Veränderung der CD4-Zellzahl (Observed-Auswertung)	14,00 [-5,42; 33,42], 0,1576	-22,00 [-54,05; 10,05], 0,1785	36,00 [-1,47; 73,47], 0,0597

CD4=Cluster of Differentiation 4, C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, LOCF=Last Observation Carried Forward, MD=Mittelwertdifferenz, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Der indirekte Vergleich zu Woche 96 zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen, der zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF ausgeprägt ist (LOCF-Imputation: MD [95%-KI]: 47,06 [12,08; 82,04], p=0,0084). Die CD4-Zellzahl stieg also unter EVG/COBI/FTC/TAF statistisch signifikant stärker an als unter EFV/FTC/TDF. Dies zeigt sich sowohl in der LOCF- als auch – wenn auch nur numerisch - in der Observed-Auswertung. Der Unterschied mittels LOCF-Imputation ist jedoch nicht klinisch relevant anhand der SMD (SMD [95%-KI]: 0,24 [0,06; 0,41]).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 dargelegt.

Die absolute CD4-Zellzahl ist das Surrogat für den immunologischen Status und der primäre Indikator für den Therapiebeginn. Eine Veränderung der CD4-Zellzahl unter Therapie zeigt das immunologische Ansprechen. Neben dem virologischen Ansprechen, erfasst durch die Viruslast, sollte als weiterer klinisch entscheidender Verlaufsparameter auch immer die CD4-Zellzahl untersucht und bewertet werden [4, 19]. Die Erhebung der immunologischen Wirksamkeit unterliegt keiner subjektiven Interpretation und die Ergebnisse für diesen Endpunkt sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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.

4.3.2.1.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse – 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 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-95: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	EVG/C/F/TAF (zbAM)	EFV/F/TDF (zVT)	EVG/C/F/TDF (Brückenkomparator)
3	G292-0102	●		●
	G292-0104	●		●
	G292-0111	●		●
2	G236-0102		●	●
	G236-0104		●	●

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

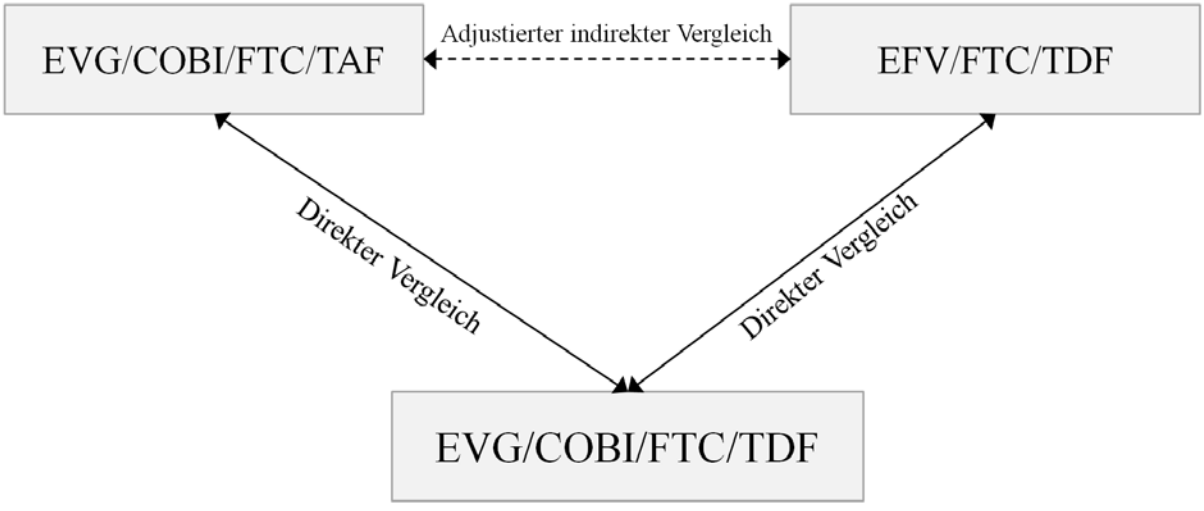


Abbildung 24: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von EVG/COBI/FTC/TAF mit EFV/FTC/TDF

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

Tabelle 4-96: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zbAM für indirekte Vergleiche	
G292-0102	Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis + 30 Tage. Folgende Ereignisse waren von Interesse: • Mortalität • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Erkrankungen des Nervensystems (SOC) • Psychiatrische Erkrankungen (SOC) • Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) • Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) • Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) o Insbesondere Nierenversagen und -funktionseinschränkung (HLT) • Augenerkrankungen(SOC) • Knochenfrakturen (HLGT) • Osteopenie (PT) • Osteoporose (PT) • Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)
G292-0104	Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis + 30 Tage. Folgende Ereignisse waren von Interesse: • Mortalität • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Erkrankungen des Nervensystems (SOC) • Psychiatrische Erkrankungen (SOC) • Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) • Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) • Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) o Insbesondere Nierenversagen und -funktionseinschränkung (HLT) • Augenerkrankungen(SOC) • Knochenfrakturen (HLGT) • Osteopenie (PT) • Osteoporose (PT) • Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

Studie	Operationalisierung
G292-0111	Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis + 30 Tage. Folgende Ereignisse waren von Interesse: • Mortalität • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Erkrankungen des Nervensystems (SOC) • Psychiatrische Erkrankungen (SOC) • Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) • Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) • Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) o Insbesondere Nierenversagen und -funktionseinschränkung (HLT) • Augenerkrankungen(SOC) • Knochenfrakturen (HLGT) • Osteopenie (PT) • Osteoporose (PT) • Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)
Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche	
G236-0102	Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis + 30 Tage. Folgende Ereignisse waren von Interesse: • Mortalität • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Erkrankungen des Nervensystems (SOC) • Psychiatrische Erkrankungen (SOC) • Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) • Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) • Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) o Insbesondere Nierenversagen und -funktionseinschränkung (HLT) • Augenerkrankungen(SOC) • Knochenfrakturen (HLGT) • Osteopenie (PT) • Osteoporose (PT) • Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)
G236-0104	Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis + 30 Tage. Folgende Ereignisse waren von Interesse: • Mortalität • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
	• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Erkrankungen des Nervensystems (SOC) • Psychiatrische Erkrankungen (SOC) • Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) • Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) • Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) o Insbesondere Nierenversagen und -funktionseinschränkung (HLT) • Augenerkrankungen (SOC) • Knochenfrakturen (HLGT) • Osteopenie (PT) • Osteoporose (PT) • Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)
AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, EMA=European Medicines Agency, HLGT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, PT=Preferred Term, SOC=Systemorganklasse, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie	

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 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zbAM für indirekte Vergleiche						
G292-0102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
G292-0104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
G292-0111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche						
G236-0102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
G236-0104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT=Intention-to-treat, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unerwünschte Ereignisse wurden in allen Studien mittels standardisierter MedDRA-Kodierung untersucht. Relevant ist jeweils der Anteil an Patienten, die mindestens ein Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis + 30 Tage aufwiesen. Folgende Ereignisse sind hier von Interesse:

- Mortalität
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
- Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)
- Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
    - Insbesondere Nierenversagen und -funktionseinschränkungen (HLT)
- Augenerkrankungen (SOC)

- Knochenfrakturen (HLGT)
- Osteopenie (PT)
- Osteoporose (PT)
- Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

Zur Graduierung der Grad 3-4 Ereignisse wurde in allen Studien die „Gilead Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“ anstelle der „Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events” verwendet [100]. Die Unterschiede zwischen beiden Skalen sind marginal und betreffen ausschließlich vereinzelte Laborparameter. Der Hintergrund für die Änderungen ist im Wesentlichen rein technischer Natur (Umrechnung von Einheiten, unterschiedliche Normbereiche der Test-Kits). Da es sich um Zulassungsstudien handelt, ist die Verwendung der Skala entsprechend mit den Zulassungsbehörden abgestimmt. Da Laborparameter im Dossier nicht berichtet und klinische Parameter identisch zur üblichen Division of AIDS-Skala erhoben wurden, hat die Verwendung der Gilead Grading Skala keinerlei Einfluss auf die hier vorgelegten Ergebnisse.

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich dargelegt, sollte die Bewertung der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) patientenindividuell, differenziert und nach strengen Kriterien erfolgen. Grundlage dieser Kriterien bildet einerseits die Liste des CDC, andererseits die Leitlinien der EMA: So ist das Ereignis „Abfall der CD4-Zellzahl auf <200 Zellen/µL“ gemäß europäischer Zulassungsbehörde nicht als CDC Klasse C Ereignis einzustufen; Herpes- und Kryptosporidien-Infektionen sind nur bei einer Erkrankungsdauer von mehr als vier Wochen als AIDS-definierendes Ereignis (CDC Klasse C) einzustufen. Zudem können Ereignisse, die in den ersten Monaten nach Behandlungsbeginn auftreten, die Folgen eines IRIS sein. Diese Ereignisse sind damit nicht die negative Folge, sondern stellen ganz im Gegenteil einen Indikator für eine erfolgreiche antiretrovirale Therapie dar. Ein IRIS ist somit bei der Bewertung AIDS-definierender Ereignisse immer in Betracht zu ziehen und über den Ausschluss der betreffenden Ereignisse zu berücksichtigen. Allerdings gibt es keine einheitliche Definition im Sinne eines „Cut-Offs“ hinsichtlich des Zeitraums nach Therapiebeginn innerhalb dessen ein Ereignis als Folge eines IRIS zu interpretieren ist. Erschwert wird dies durch die Tatsache, dass der Zeitraum für die verschiedenen Symptome individuell unterschiedlich ist. Entsprechend bewegt sich die Definition zum zeitlichen Zusammenhang zwischen Therapiebeginn und IRIS in der Literatur im Schnitt zwischen drei und sechs Monaten [62-65]. Vor diesem Hintergrund wurde ein sehr konservativer Zeitraum von acht Wochen festgelegt, das heißt, AIDS-definierende Ereignisse, die innerhalb der ersten 56 Tage nach Therapiebeginn aufgetreten sind, werden als IRIS bewertet und aus der Analyse ausgeschlossen.

Entsprechend wurden also AIDS-definierende Ereignisse der CDC Klasse C als solche berücksichtigt, wenn sie gemäß Definition des CDC als solche definiert wurden und keines der folgenden Kriterien zutraf:

- Das Ereignis ist: CD4-Zellzahl <200 Zellen/µL
- Beginn des CDC Klasse C Ereignis vor Studienbeginn oder nach Studienabbruch des Patienten
- Beginn des CDC Klasse C Ereignis innerhalb der ersten acht Wochen (56 Tage) nach Studienbeginn des Patienten

Dies wurde für alle hier eingeschlossenen Studien berücksichtigt[21].

In den Studien G236-0102 und G236-0104 wurden Knochenfrakturen auf Basis des HLGT definiert. Dies weicht von der präspezifizierten Definition in den Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111 ab, in welchen dieser Endpunkt auf Basis der SMQ bzw. der SMQ und des HLGT (kombiniert) definiert wurde. Um einen adäquaten Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF mit EFV/FTC/TDF durchführen zu können, wurde der Endpunkt Knochenfrakturen post-hoc auf Basis des HLGT für die Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111 nachberechnet.

Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.6 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Verzerrungspotenzial

Studien mit dem zbAM

G292-0102

Die Endpunkterheber waren verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da die Sicherheitsendpunkte standardisiert (MedDRA-Kodierung) erhoben wurden, liegt kein Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird hier auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

G292-0104

Die Endpunkterheber waren verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da die Sicherheitsendpunkte standardisiert (MedDRA-Kodierung) erhoben wurden, liegt kein Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird hier auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

G292-0111

Die Endpunkterheber waren verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da die Sicherheitsendpunkte standardisiert (MedDRA-Kodierung) erhoben wurden, liegt kein

[21] Studienbeginn G292-0102: 28. Dezember 2011, G292-0104: 26. Dezember 2012, G292-0111: 12. März 2013

Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird hier auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Studien mit der zVT

G236-0102

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

G236-0104

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials aller hier eingeschlossenen Studien, sind die Ergebnisse jeweils mit einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit behaftet.

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.

Mortalität

Woche 48

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	112	0			58	0	n.b.
G292-0104	435	1 (0,2)			432	1 (0,2)	POR: 0,99 [0,06; 15,90], 0,9961 0,99 [0,06; 15,93], 0,9961 0,99 [0,06; 15,83], 0,9961 0,00 [-0,01; 0,01], 0,9961
G292-0111	431	1 (0,2)			435	2 (0,5)	POR: 0,52 [0,05; 4,99], 0,5687 0,50 [0,05; 5,57], 0,5759 0,50 [0,05; 5,54], 0,5760 0,00 [-0,01; 0,01], 0,5678
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	2 (0,6)	348	1 (0,3)	POR: 1,93 [0,20; 18,61], 0,5698 1,98 [0,18; 21,97], 0,5769 1,98 [0,18; 21,71], 0,5771 0,00 [-0,01; 0,01], 0,5688
G236-0104			23	0	48	0	n.b. n.b. 0,00 [-0,06; 0,06], 1,0000

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

In Studie G292-0102 verstarb keiner der Patienten bis Woche 48. In den Studien G292-0104 (POR [95%-KI]: 0,99 [0,06; 15,90], p=0,9961) und G292-0111 (POR [95%-KI]: 0,52 [0,05; 4,99], p=0,5687) verstarb jeweils ein Patient (0,2%) unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF und ein (0,2%) bzw. zwei (0,5%) Patienten verstarben unter einer

Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF. Keiner der Todesfälle wurde vom jeweiligen Prüfarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist jeweils nicht statistisch signifikant.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0104 verstarb keiner der Patienten bis Woche 48. In Studie G236-0102 verstarben bis Woche 48 zwei (0,6%) EFV/FTC/TDF-Patienten und ein (0,3%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patient. Ein Todesfall unter EFV/FTC/TDF wurde vom Prüfarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt; alle anderen Todesfälle waren nach Prüfarzt-Einschätzung nicht mit der Studienmedikation assoziiert. Der Unterschied ist auch hier statistisch nicht signifikant (POR [95%-KI]: 1,93 [0,20; 18,61], p=0,5698).

Woche 96

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	435	1 (0,2)			432	1 (0,2)	POR: 0,99 [0,06; 15,90], 0,9961 0,99 [0,06; 15,93], 0,9961 0,99 [0,06; 15,83], 0,9961 0,00 [-0,01; 0,01], 0,9961
G292-0111	431	1 (0,2)			435	2 (0,5)	POR: 0,52 [0,05; 4,99], 0,5687 0,50 [0,05; 5,57], 0,5759 0,50 [0,05; 5,54], 0,5760 0,00 [-0,01; 0,01], 0,5678
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	2 (0,6)	348	1 (0,3)	POR: 1,93 [0,20; 18,61], 0,5698 1,98 [0,18; 21,97], 0,5769 1,98 [0,18; 21,71], 0,5771 0,00 [-0,01; 0,01], 0,5688

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Nach Woche 48 verstarb kein weiterer Patient. In den Studien G292-0104 (POR [95%-KI]: 0,99 [0,06; 15,90], p=0,9961) und G292-0111 (POR [95%-KI]: 0,52 [0,05; 4,99], p=0,5687) verstarb bis Woche 96 jeweils ein Patient (0,2%) unter einer Behandlung mit

EVG/COBI/FTC/TAF und ein (0,2%) bzw. zwei (0,5%) Patienten verstarben unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF. Keiner der Todesfälle wurde vom jeweiligen Prüfarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist jeweils nicht statistisch signifikant.

Studien mit der zVT

Nach Woche 48 verstarb kein weiterer Patient. In Studie G236-0102 verstarben bis Woche 96 zwei (0,6%) EFV/FTC/TDF-Patienten und ein (0,3%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patient. Ein Todesfall unter EFV/FTC/TDF wurde vom Prüfarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt; alle anderen Todesfälle waren nach Prüfarzt-Einschätzung nicht mit der Studienmedikation assoziiert. Der Unterschied ist auch hier statistisch nicht signifikant (POR [95%-KI]: 1,93 [0,20; 18,61], p=0,5698).

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Woche 48

Tabelle 4-100: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	112	106 (94,6)			58	55 (94,8)	0,96 [0,23; 4,00], 0,9593 1,00 [0,93; 1,08], 0,9591 0,00 [-0,07; 0,07], 0,9591
G292-0104	435	396 (91,0)			432	392 (90,7)	1,04 [0,65; 1,65], 0,8806 1,00 [0,96; 1,05], 0,8806 0,00 [-0,04; 0,04], 0,8806
G292-0111	431	382 (88,6)			435	390 (89,7)	0,90 [0,59; 1,38], 0,6282 0,99 [0,94; 1,04], 0,6282 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,6281

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	334 (94,9)	348	327 (94,0)	1,19 [0,62; 2,28], 0,5958 1,01 [0,97; 1,05], 0,5956 0,01 [-0,02; 0,04], 0,5954
G236-0104			23	20 (87,0)	48	44 (91,7)	0,61 [0,12; 2,96], 0,5364 0,95 [0,79; 1,14], 0,5653 -0,05 [-0,21; 0,11], 0,5598

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

In Studie G292-0102 wiesen bis Woche 48 106 (94,6%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 55 (94,8%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis jeglicher Art auf (OR [95%-KI]: 0,96 [0,23; 4,00], p=0,9593). In Studie G292-0104 lag dieser Anteil etwas darunter, 396 (91,0%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und 392 (90,7%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (OR [95%-KI]: 1,04 [0,65; 1,65], p=0,8806). In Studie G292-0111 wiesen 382 (88,6%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 390 (89,7%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf (OR [95%-KI]: 0,90 [0,59; 1,38], p=0,6282). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 hatten bis Woche 48 334 (94,9%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und 327 (94,0%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF mindestens ein unerwünschtes Ereignis jeglicher Art (OR [95%-KI]: 1,19 [0,62; 2,28], p=0,5958). In Studie G236-0104 wiesen 20 (87,0%) EFV/FTC/TDF-Patienten und 44 (91,7%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis bis Woche 48 auf (OR [95%-KI]: 0,61 [0,12; 2,96], p=0,5364). Auch hier liegt in keiner Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor.

Woche 96

Tabelle 4-101: Ergebnisse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	435	410 (94,3)			432	410 (94,9)	0,88 [0,49; 1,59], 0,6706 0,99 [0,96; 1,03], 0,6704 -0,01 [-0,04; 0,02], 0,6703
G292-0111	431	397 (92,1)			435	413 (94,9)	0,62 [0,36; 1,08], 0,0928 0,97 [0,94; 1,00], 0,0912 -0,03 [-0,06; 0,00], 0,0901
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	342 (97,2)	348	337 (96,8)	1,12 [0,47; 2,66], 0,8041 1,00 [0,98; 1,03], 0,8041 0,00 [-0,02; 0,03], 0,8041

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

In Studie G292-0104 lag der Anteil Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis bis Woche 96 bei 94,3% im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm und 94,9% im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm (OR [95%-KI]: 0,88 [0,49; 1,59], p=0,6706). Ähnliche Ereignisraten bestehen in Studie G292-0111, in der 397 (92,1%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 413 (94,9%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufwiesen (OR [95%-KI]: 0,62 [0,36; 1,08], p=0,0928). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 hatten bis Woche 96 342 (97,2%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und 337 (96,8%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF mindestens ein unerwünschtes Ereignis jeglicher Art (OR [95%-KI]: 1,12 [0,47; 2,66], p=0,8041). Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Woche 48

Tabelle 4-102: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	112	10 (8,9)			58	3 (5,2)	1,80 [0,47; 6,80], 0,3880 1,73 [0,49; 6,03], 0,3923 0,04 [-0,04; 0,12], 0,3434
G292-0104	435	37 (8,5)			432	29 (6,7)	1,29 [0,78; 2,14], 0,3207 1,27 [0,79; 2,02], 0,3210 0,02 [-0,02; 0,05], 0,3192
G292-0111	431	33 (7,7)			435	30 (6,9)	1,12 [0,67; 1,87], 0,6669 1,11 [0,69; 1,79], 0,6669 0,01 [-0,03; 0,04], 0,6668
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	24 (6,8)	348	41 (11,8)	0,55 [0,32; 0,93], 0,0253 0,58 [0,36; 0,94], 0,0260 -0,05 [-0,09; -0,01], 0,0234
G236-0104			23	1 (4,3)	48	2 (4,2)	1,05 [0,09; 12,16], 0,9717 1,04 [0,10; 10,92], 0,9717 0,00 [-0,10; 0,10], 0,9719

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in Studie G292-0102 bis Woche 48 bei zehn (8,9%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und drei (5,2%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 1,80 [0,47; 6,80], p=0,3880). In Studie G292-0104 wiesen 37 (8,5%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 29 (6,7%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf (OR [95%-KI]: 1,29 [0,78; 2,14], p=0,3207). Ähnliche Ereignisraten bestehen in Studie G292-0111, in der 33 (7,7%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 30 (6,9%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aufwiesen (OR [95%-KI]: 1,12 [0,67; 1,87], p=0,6669). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 hatten bis Woche 48 24 (6,8%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und 41 (11,8%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (OR [95%-KI]: 0,55 [0,32; 0,93], p=0,0253). Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TDF. In Studie G236-0104 wies ein (4,3%) EFV/FTC/TDF-Patient und zwei (4,2%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bis Woche 48 auf (OR [95%-KI]: 1,05 [0,09; 12,16], p=0,9717).

Woche 96

Tabelle 4-103: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	435	54 (12,4)			432	47 (10,9)	1,16 [0,77; 1,76], 0,4817 1,14 [0,79; 1,65], 0,4819 0,02 [-0,03; 0,06], 0,4812
G292-0111	431	43 (10)			435	40 (9,2)	1,09 [0,70; 1,72], 0,6962 1,08 [0,72; 1,63], 0,6962 0,01 [-0,03; 0,05], 0,6961
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	33 (9,4)	348	56 (16,1)	0,54 [0,34; 0,85], 0,0083 0,58 [0,39; 0,87], 0,0087 -0,07 [-0,12; -0,02], 0,0074

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in Studie G292-0104 bis Woche 96 bei 54 (12,4%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 47 (10,9%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm auf (OR [95%-KI]: 1,16 [0,77; 1,76], p=0,4817). Ähnliche Ereignisraten bestehen in Studie G292-0111, in der 43 (10%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 40 (9,2%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aufwiesen (OR [95%-KI]: 1,09 [0,70; 1,72], p=0,6962). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 hatten bis Woche 96 33 (9,4%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und 56 (16,1%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (OR [95%-KI]: 0,54 [0,34; 0,85], p=0,0083). Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TDF.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Woche 48

Tabelle 4-104: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	112	11 (9,8)			58	3 (5,2)	2,00 [0,53; 7,46], 0,3039 1,90 [0,55; 6,54], 0,3095 0,05 [-0,03; 0,13], 0,2505
G292-0104	435	36 (8,3)			432	26 (6,0)	1,41 [0,84; 2,38], 0,1989 1,38 [0,85; 2,24], 0,1995 0,02 [-0,01; 0,06], 0,1965
G292-0111	431	35 (8,1)			435	49 (11,3)	0,70 [0,44; 1,10], 0,1196 0,72 [0,48; 1,09], 0,1203 -0,03 [-0,07; 0,01], 0,1173
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	39 (11,1)	348	45 (12,9)	0,84 [0,53; 1,32], 0,4514 0,86 [0,57; 1,28], 0,4516 -0,02 [-0,07; 0,03], 0,4510
G236-0104			23	2 (8,7)	48	2 (4,2)	2,19 [0,29; 16,63], 0,4483 2,09 [0,31; 13,90], 0,4469 0,05 [-0,08; 0,17], 0,4890

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 traten bis Woche 48 in Studie G292-0102 bei elf (9,8%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und drei (5,2%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 2,00 [0,53; 7,46], p=0,3039). In Studie G292-0104 wiesen 36 (8,3%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 26 (6,0%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm mindestens ein unerwünschtes Ereignis Grad 3-4 auf (OR [95%-KI]: 1,41 [0,84; 2,38], p=0,1989). In Studie G292-0111 liegt der Anteil in der EVG/COBI/FTC/TDF-Gruppe etwas höher, 35 (8,1%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 49 (11,3%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis Grad 3-4 (OR [95%-KI]: 0,70 [0,44; 1,10], p=0,1196). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 hatten bis Woche 48 39 (11,1%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und 45 (12,9%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF mindestens ein unerwünschtes Ereignis Grad 3-4 (OR [95%-KI]: 0,84 [0,53; 1,32], p=0,4514). In Studie G236-0104 wiesen zwei (8,7%) EFV/FTC/TDF-Patienten und zwei (4,2%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis Grad 3-4 bis Woche 48 auf (OR [95%-KI]: 2,19 [0,29; 16,63], p=0,4483). Auch hier liegt in keiner Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor.

Woche 96

Tabelle 4-105: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	435	55 (12,6)			432	41 (9,5)	1,38 [0,90; 2,12], 0,1403 1,33 [0,91; 1,95], 0,1409 0,03 [-0,01; 0,07], 0,1384
G292-0111	431	51 (11,8)			435	60 (13,8)	0,84 [0,56; 1,25], 0,3887 0,86 [0,61; 1,22], 0,3890 -0,02 [-0,06; 0,02], 0,3879

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	51 (14,5)	348	61 (17,5)	0,80 [0,53; 1,20], 0,2733 0,83 [0,59; 1,16], 0,2737 -0,03 [-0,08; 0,02], 0,2724

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 traten in Studie G292-0104 bis Woche 96 bei 55 (12,6%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 41 (9,5%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm auf (OR [95%-KI]: 1,38 [0,90; 2,12], p=0,1403). In Studie G292-0111 liegt der Anteil in der EVG/COBI/FTC/TDF-Gruppe etwas höher, 51 (11,8%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 60 (13,8%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten hatten bis Woche 96 mindestens ein unerwünschtes Ereignis Grad 3-4 (OR [95%-KI]: 0,84 [0,56; 1,25], p=0,3887). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 hatten bis Woche 96 51 (14,5%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und 61 (17,5%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF mindestens ein unerwünschtes Ereignis Grad 3-4 (OR [95%-KI]: 0,80 [0,53; 1,20], p=0,2733). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Woche 48

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	112	4 (3,6)			58	0	POR: 4,69 [0,58; 37,75], 0,1464 4,85 [0,26; 91,70], 0,2922 4,70 [0,26; 85,81], 0,2964 0,04 [-0,01; 0,08], 0,1034
G292-0104	435	4 (0,9)			432	6 (1,4)	POR: 0,66 [0,19; 2,30], 0,5178 0,66 [0,18; 2,35], 0,5205 0,66 [0,19; 2,33], 0,5206 0,00 [-0,02; 0,01], 0,5177
G292-0111	431	4 (0,9)			435	7 (1,6)	POR: 0,58 [0,18; 1,91], 0,3711 0,57 [0,17; 1,97], 0,3768 0,58 [0,17; 1,96], 0,3771 -0,01 [-0,02; 0,01], 0,3700
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	18 (5,1)	348	13 (3,7)	1,39 [0,67; 2,88], 0,3775 1,37 [0,68; 2,75], 0,3778 0,01 [-0,02; 0,04], 0,3749
G236-0104			23	1 (4,3)	48	0	POR: 21,91 [0,33; 1.443,90], 0,1486 6,47 [0,25; 165,02], 0,2587 6,12 [0,26; 144,82], 0,2614 0,04 [-0,06; 0,14], 0,3981

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

In Studie G292-0102 brachen bis Woche 48 vier (3,6%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und kein EVG/COBI/FTC/TDF-Patient die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (POR [95%-KI]: 4,69 [0,58; 37,75], p=0,1464). In Studie G292-0104 waren dies vier (0,9%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und sechs (1,4%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm (POR [95%-KI]: 0,66 [0,19; 2,30], p=0,5178). In Studie G292-0111 brachen vier (0,9%) Patienten der EVG/COBI/FTC/TAF-Gruppe und sieben (1,6%) EVG/COBI/FTC/TDF-

Patienten die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (POR [95%-KI]: 0,58 [0,18; 1,91], p=0,3711). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 brachen bis Woche 48 18 (5,1%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und 13 (3,7%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (OR [95%-KI]: 1,39 [0,67; 2,88], p=0,3775). In Studie G236-0104 war dies ein (4,3%) EFV/FTC/TDF-Patient und kein EVG/COBI/FTC/TDF-Patient (POR [95%-KI]: 21,91 [0,33; 1.443,90], p=0,1486). Auch hier liegt in keiner Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor.

Woche 96

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	435	5 (1,1)			432	11 (2,5)	0,45 [0,15; 1,29], 0,1365 0,45 [0,16; 1,29], 0,1371 -0,01 [-0,03; 0,00], 0,1265
G292-0111	431	5 (1,2)			435	9 (2,1)	0,56 [0,18; 1,67], 0,2956 0,56 [0,19; 1,66], 0,2960 -0,01 [-0,03; 0,01], 0,2880
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	24 (6,8)	348	17 (4,9)	1,42 [0,75; 2,70], 0,2782 1,40 [0,76; 2,55], 0,2788 0,02 [-0,02; 0,05], 0,2753

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

In Studie G292-0104 brachen bis Woche 96 fünf (1,1%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und elf (2,5%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm die Behandlung vorzeitig aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (OR [95%-KI]: 0,45 [0,15; 1,29], p=0,1365). In Studie G292-0111 brachen fünf (1,2%) Patienten der EVG/COBI/FTC/TAF-Gruppe und neun (2,1%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse

ab (OR [95%-KI]: 0,56 [0,18; 1,67], p=0,2956). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 brachen bis Woche 96 24 (6,8%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und 17 (4,9%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (OR [95%-KI]: 1,42 [0,75; 2,70], p=0,2782). Auch hier liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Woche 48

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	112	23 (20,5)			58	14 (24,1)	0,81 [0,38; 1,73], 0,5898 0,85 [0,47; 1,53], 0,5874 -0,04 [-0,17; 0,10], 0,5959
G292-0104	435	100 (23,0)			432	88 (20,4)	1,17 [0,84; 1,61], 0,3498 1,13 [0,88; 1,45], 0,3502 0,03 [-0,03; 0,08], 0,3493
G292-0111	431	118 (27,4)			435	109 (25,1)	1,13 [0,83; 1,53], 0,4376 1,09 [0,87; 1,37], 0,4378 0,02 [-0,04; 0,08], 0,4374
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	146 (41,5)	348	95 (27,3)	1,89 [1,37; 2,59], <0,0001 1,52 [1,23; 1,88], 0,0001 0,14 [0,07; 0,21], <0,0001
G236-0104			23	8 (34,8)	48	15 (31,3)	1,17 [0,41; 3,36], 0,7661 1,11 [0,55; 2,24], 0,7641 0,04 [-0,20; 0,27], 0,7680

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Erkrankungen des Nervensystems (SOC) traten bis Woche 48 in Studie G292-0102 bei 23 (20,5%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 14 (24,1%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,81 [0,38; 1,73], p=0,5898). In Studie G292-0104 wiesen 100 (23,0%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 88 (20,4%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm mindestens ein Ereignis dieser Art auf (OR [95%-KI]: 1,17 [0,84; 1,61], p=0,3498). In Studie G292-0111 traten Erkrankungen des Nervensystems (SOC) bei 118 (27,4%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 109 (25,1%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 1,13 [0,83; 1,53], p=0,4376). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 traten bis Woche 48 Erkrankungen des Nervensystems (SOC) bei 146 (41,5%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und 95 (27,3%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF auf (OR [95%-KI]: 1,89 [1,37; 2,59], p<0,0001). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF. In Studie G236-0104 wiesen acht (34,8%) EFV/FTC/TDF-Patienten und 15 (31,3%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten mindestens ein Ereignis dieser Art auf (OR [95%-KI]: 1,17 [0,41; 3,36], p=0,7661).

Woche 96

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	435	111 (25,5)			432	108 (25)	1,03 [0,76; 1,40], 0,8609 1,02 [0,81; 1,28], 0,8609 0,01 [-0,05; 0,06], 0,8609
G292-0111	431	140 (32,5)			435	136 (31,3)	1,06 [0,79; 1,41], 0,7005 1,04 [0,86; 1,26], 0,7005 0,01 [-0,05; 0,07], 0,7005
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	159 (45,2)	348	112 (32,2)	1,74 [1,28; 2,36], 0,0004 1,40 [1,16; 1,70], 0,0005 0,13 [0,06; 0,20], 0,0004

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Erkrankungen des Nervensystems (SOC) traten in Studie G292-0104 bis Woche 96 bei 111 (25,5%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 108 (25%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 1,03 [0,76; 1,40], p=0,8609). In Studie G292-0111 traten diese bei 140 (32,5%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 136 (31,3%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 1,06 [0,79; 1,41], p=0,7005). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 traten bis Woche 96 Erkrankungen des Nervensystems (SOC) bei 159 (45,2%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und bei 112 (32,2%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF auf (OR [95%-KI]: 1,74 [1,28; 2,36], p=0,0004). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Woche 48

Tabelle 4-110: Ergebnisse für psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	112	22 (19,6)			58	13 (22,4)	0,85 [0,39; 1,83], 0,6720 0,88 [0,48; 1,61], 0,6705 -0,03 [-0,16; 0,10], 0,6764
G292-0104	435	75 (17,2)			432	76 (17,6)	0,98 [0,69; 1,39], 0,8916 0,98 [0,73; 1,31], 0,8916 0,00 [-0,05; 0,05], 0,8916
G292-0111	431	88 (20,4)			435	98 (22,5)	0,88 [0,64; 1,22], 0,4496 0,91 [0,70; 1,17], 0,4498 -0,02 [-0,08; 0,03], 0,4492

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	163 (46,3)	348	118 (33,9)	1,68 [1,24; 2,28], 0,0009 1,37 [1,14; 1,64], 0,0010 0,12 [0,05; 0,20], 0,0007
G236-0104			23	11 (47,8)	48	15 (31,3)	2,02 [0,73; 5,60], 0,1780 1,53 [0,84; 2,78], 0,1635 0,17 [-0,08; 0,41], 0,1806

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten bis Woche 48 in Studie G292-0102 bei 22 (19,6%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 13 (22,4%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,85 [0,39; 1,83], p=0,6720). In Studie G292-0104 wiesen 75 (17,2%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 76 (17,6%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm mindestens ein Ereignis dieser Art auf (OR [95%-KI]: 0,98 [0,69; 1,39], p=0,8916). In Studie G292-0111 traten psychiatrische Erkrankungen (SOC) bei 88 (20,4%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 98 (22,5%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,88 [0,64; 1,22], p=0,4496). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 traten bis Woche 48 psychiatrische Erkrankungen (SOC) bei 163 (46,3%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und 118 (33,9%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF auf (OR [95%-KI]: 1,68 [1,24; 2,28], p=0,0009). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF. In Studie G236-0104 wiesen elf (47,8%) EFV/FTC/TDF-Patienten und 15 (31,3%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten mindestens ein Ereignis dieser Art auf (OR [95%-KI]: 2,02 [0,73; 5,60], p=0,1780).

Woche 96

Tabelle 4-111: Ergebnisse für psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	435	103 (23,7)			432	116 (26,9)	0,85 [0,62; 1,15], 0,2825 0,88 [0,70; 1,11], 0,2828 -0,03 [-0,09; 0,03], 0,2820
G292-0111	431	117 (27,1)			435	121 (27,8)	0,97 [0,72; 1,30], 0,8253 0,98 [0,79; 1,21], 0,8253 -0,01 [-0,07; 0,05], 0,8252
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	179 (50,9)	348	138 (39,7)	1,57 [1,17; 2,12], 0,0030 1,28 [1,09; 1,51], 0,0032 0,11 [0,04; 0,19], 0,0027

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten in Studie G292-0104 bis Woche 96 bei 103 (23,7%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 116 (26,9%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,85 [0,62; 1,15], p=0,2825). In Studie G292-0111 traten diese Ereignisse bei 117 (27,1%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 121 (27,8%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,97 [0,72; 1,30], p=0,8253). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 traten psychiatrische Erkrankungen (SOC) bis Woche 96 bei 179 (50,9%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und 138 (39,7%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF auf (OR [95%-KI]: 1,57 [1,17; 2,12], p=0,0030). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Woche 48

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	112	33 (29,5)			58	15 (25,9)	1,20 [0,59; 2,45], 0,6211 1,14 [0,68; 1,92], 0,6241 0,04 [-0,10; 0,18], 0,6161
G292-0104	435	108 (24,8)			432	96 (22,2)	1,16 [0,84; 1,58], 0,3661 1,12 [0,88; 1,42], 0,3664 0,03 [-0,03; 0,08], 0,3656
G292-0111	431	100 (23,2)			435	114 (26,2)	0,85 [0,62; 1,16], 0,3056 0,89 [0,70; 1,12], 0,3060 -0,03 [-0,09; 0,03], 0,3049
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	129 (36,6)	348	87 (25,0)	1,74 [1,25; 2,40], 0,0009 1,47 [1,17; 1,84], 0,0010 0,12 [0,05; 0,18], 0,0008
G236-0104			23	8 (34,8)	48	15 (31,3)	1,17 [0,41; 3,36], 0,7661 1,11 [0,55; 2,24], 0,7641 0,04 [-0,20; 0,27], 0,7680

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) traten bis Woche 48 in Studie G292-0102 bei 33 (29,5%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 15 (25,9%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 1,20 [0,59; 2,45], p=0,6211). In Studie G292-0104 wiesen 108 (24,8%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 96 (22,2%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm mindestens ein Ereignis dieser Art auf (OR [95%-KI]: 1,16 [0,84; 1,58], p=0,3661). In Studie G292-0111 traten Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) bei 100 (23,2%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 114 (26,2%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,85 [0,62; 1,16], p=0,3056). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 traten bis Woche 48 Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) bei 129 (36,6%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und 87 (25,0%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF auf (OR [95%-KI]: 1,74 [1,25; 2,40], p=0,0009). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF. In Studie G236-0104 wiesen acht (34,8%) EFV/FTC/TDF-Patienten und 15 (31,3%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten mindestens ein Ereignis dieser Art auf (OR [95%-KI]: 1,17 [0,41; 3,36], p=0,7661).

Woche 96

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	435	130 (29,9)			432	117 (27,1)	1,15 [0,85; 1,54], 0,3609 1,10 [0,89; 1,36], 0,3613 0,03 [-0,03; 0,09], 0,3605
G292-0111	431	132 (30,6)			435	141 (32,4)	0,92 [0,69; 1,23], 0,5714 0,94 [0,78; 1,15], 0,5715 -0,02 [-0,08; 0,04], 0,5713
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	147 (41,8)	348	111 (31,9)	1,53 [1,12; 2,09], 0,0070 1,31 [1,08; 1,59], 0,0073 0,10 [0,03; 0,17], 0,0065

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) traten innerhalb von 96 Wochen in Studie G292-0104 bei 130 (29,9%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 117 (27,1%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 1,15 [0,85; 1,54], p=0,3609). In Studie G292-0111 traten Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) bei 132 (30,6%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 141 (32,4%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,92 [0,69; 1,23], p=0,5714). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 traten Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) bis Woche 96 bei 147 (41,8%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und 111 (31,9%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF auf (OR [95%-KI]: 1,53 [1,12; 2,09], p=0,0070). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF.

Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)

Woche 48

Tabelle 4-114: Ergebnisse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	112	55 (49,1)			58	25 (43,1)	1,27 [0,67; 2,41], 0,4575 1,14 [0,80; 1,62], 0,4661 0,06 [-0,10; 0,22], 0,4551
G292-0104	435	188 (43,2)			432	217 (50,2)	0,75 [0,58; 0,99], 0,0387 0,86 [0,75; 0,99], 0,0391 -0,07 [-0,14; 0,00], 0,0380
G292-0111	431	206 (47,8)			435	208 (47,8)	1,00 [0,77; 1,30], 0,9952 1,00 [0,87; 1,15], 0,9952 0,00 [-0,07; 0,07], 0,9952
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	161 (45,7)	348	188 (54,0)	0,72 [0,53; 0,97], 0,0286 0,85 [0,73; 0,98], 0,0290 -0,08 [-0,16; -0,01], 0,0279
G236-0104			23	7 (30,4)	48	23 (47,9)	0,48 [0,17; 1,36], 0,1667 0,64 [0,32; 1,26], 0,1938 -0,17 [-0,41; 0,06], 0,1452

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) traten bis Woche 48 in Studie G292-0102 bei 55 (49,1%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 25 (43,1%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten

auf (OR [95%-KI]: 1,27 [0,67; 2,41], p=0,4575). In Studie G292-0104 wiesen 188 (43,2%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 217 (50,2%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm mindestens ein Ereignis dieser Art auf (OR [95%-KI]: 0,75 [0,58; 0,99], p=0,0387). Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. In Studie G292-0111 traten gastrointestinale Erkrankungen (SOC) bei 206 (47,8%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 208 (47,8%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 1,00 [0,77; 1,30], p=0,9952). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 traten gastrointestinale Erkrankungen (SOC) bis Woche 48 bei 161 (45,7%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und 188 (54,0%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF auf (OR [95%-KI]: 0,72 [0,53; 0,97], p=0,0286). Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TDF. In Studie G236-0104 wiesen sieben (30,4%) EFV/FTC/TDF-Patienten und 23 (47,9%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten mindestens ein Ereignis dieser Art auf (OR [95%-KI]: 0,48 [0,17; 1,36], p=0,1667). Der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Woche 96

Tabelle 4-115: Ergebnisse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	435	225 (51,7)			432	235 (54,4)	0,90 [0,69; 1,17], 0,4303 0,95 [0,84; 1,08], 0,4304 -0,03 [-0,09; 0,04], 0,4300
G292-0111	431	238 (55,2)			435	238 (54,7)	1,02 [0,78; 1,33], 0,8806 1,01 [0,89; 1,14], 0,8806 0,01 [-0,06; 0,07], 0,8806
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	188 (53,4)	348	211 (60,6)	0,74 [0,55; 1,00], 0,0538 0,88 [0,77; 1,00], 0,0543 -0,07 [-0,15; 0,00], 0,0529

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) traten in Studie G292-0104 bis Woche 96 bei 225 (51,7%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 235 (54,4%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,90 [0,69; 1,17], p=0,4303). In Studie G292-0111 wiesen 238 (55,2%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 238 (54,7%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm mindestens ein Ereignis dieser Art auf (OR [95%-KI]: 1,02 [0,78; 1,33], p=0,8806). Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist jeweils nicht statistisch signifikant.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 traten gastrointestinale Erkrankungen (SOC) bis Woche 96 bei 188 (53,4%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und 211 (60,6%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF auf (OR [95%-KI]: 0,74 [0,55; 1,00], p=0,0538). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Woche 48

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	112	10 (8,9)			58	1 (1,7)	5,59 [0,70; 44,78], 0,1051 5,18 [0,68; 39,47], 0,1125 0,07 [0,01; 0,13], 0,0240
G292-0104	435	23 (5,3)			432	27 (6,3)	0,84 [0,47; 1,48], 0,5437 0,85 [0,49; 1,45], 0,5438 -0,01 [-0,04; 0,02],0,5432
G292-0111	431	25 (5,8)			435	44 (10,1)	0,55 [0,33; 0,91],0,0205 0,57 [0,36; 0,92], 0,0211 -0,04 [-0,08; -0,01], 0,0185

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	26 (7,4)	348	31 (8,9)	0,82 [0,47; 1,40], 0,4623 0,83 [0,50; 1,37], 0,4625 -0,02 [-0,06; 0,03], 0,4618
G236-0104			23	1 (4,3)	48	1 (2,1)	2,14 [0,13; 35,76], 0,5975 2,09 [0,14; 31,90], 0,5969 0,02 [-0,07; 0,12], 0,6318

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) traten bis Woche 48 in Studie G292-0102 bei zehn (8,9%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und einem (1,7%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 5,59 [0,70; 44,78], p=0,1051). In Studie G292-0104 wiesen 23 (5,3%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 27 (6,3%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm mindestens ein Ereignis dieser Art auf (OR [95%-KI]: 0,84 [0,47; 1,48], p=0,5437). Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist in beiden Studien nicht statistisch signifikant. In Studie G292-0111 traten Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) bei 25 (5,8%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 44 (10,1%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,55 [0,33; 0,91], p=0,0205). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 traten Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) bis Woche 48 bei 26 (7,4%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und 31 (8,9%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF auf (OR [95%-KI]: 0,82 [0,47; 1,40], p=0,4623). In Studie G236-0104 wies jeweils ein Patient pro Behandlungsarm mindestens ein Ereignis dieser Art auf (OR [95%-KI]: 2,14 [0,13; 35,76], p=0,5975). Der Unterschied ist in beiden Studien nicht statistisch signifikant.

Woche 96

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	435	30 (6,9)			432	36 (8,3)	0,81 [0,49; 1,35], 0,4257 0,83 [0,52; 1,32], 0,4259 -0,01 [-0,05; 0,02], 0,4251
G292-0111	431	35 (8,1)			435	58 (13,3)	0,57 [0,37; 0,89], 0,0141 0,61 [0,41; 0,91], 0,0146 -0,05 [-0,09; -0,01], 0,0128
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	34 (9,7)	348	42 (12,1)	0,78 [0,48; 1,26], 0,3064 0,80 [0,52; 1,23], 0,3068 -0,02 [-0,07; 0,02], 0,3054

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

In Studie G292-0104 wiesen bis Woche 96 30 (6,9%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 36 (8,3%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm mindestens eine Erkrankung der Nieren und Harnwege (SOC) auf (OR [95%-KI]: 0,81 [0,49; 1,35], p=0,4257). Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant. In Studie G292-0111 traten Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) bei 35 (8,1%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 58 (13,3%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,57 [0,37; 0,89], p=0,0141). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 traten Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) bis Woche 96 bei 34 (9,7%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und 42 (12,1%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF auf (OR [95%-KI]: 0,78 [0,48; 1,26], p=0,3064). Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant.

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)

Woche 48

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	112	1 (0,9)			58	0	POR: 4,56 [0,07; 284,83], 0,4718 1,57 [0,06; 39,25], 0,7822 1,57 [0,06; 37,86], 0,7824 0,01 [-0,02; 0,04], 0,5785
G292-0104	435	1 (0,2)			432	4 (0,9)	POR: 0,30 [0,05; 1,72], 0,1762 0,25 [0,03; 2,21], 0,2113 0,25 [0,03; 2,21], 0,2119 -0,01 [-0,02; 0,00], 0,1764
G292-0111	431	0			435	3 (0,7)	POR: 0,14 [0,01; 1,31], 0,0843 0,14 [0,01; 2,78], 0,1990 0,14 [0,01; 2,78], 0,1997 -0,01 [-0,02; 0,00], 0,1318
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	1 (0,3)	348	4 (1,1)	POR: 0,30 [0,05; 1,72], 0,1744 0,25 [0,03; 2,20], 0,2095 0,25 [0,03; 2,20], 0,2102 -0,01 [-0,02; 0,00], 0,1750
G236-0104			23	0	48	0	n.b. n.b. 0,00 [-0,06; 0,06], 1,0000

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) traten in Studie G292-0102 bis Woche 48 bei einem (0,9%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und keinem EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (POR [95%-KI]: 4,56 [0,07; 284,83], p=0,4718). In Studie G292-0104 wies ein (0,2%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patient und vier (0,9%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm mindestens ein Ereignis dieser Art auf (POR [95%-KI]: 0,30 [0,05; 1,72], p=0,1762). In Studie G292-0111 traten Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) bei keinem

EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und bei drei (0,7%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (POR [95%-KI]: 0,14 [0,01; 1,31], p=0,0843). Der Unterschied ist in keiner Studie statistisch signifikant.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 traten Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) bis Woche 48 bei einem (0,3%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und vier (1,1%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF auf (POR [95%-KI]: 0,30 [0,05; 1,72], p=0,1744). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. In Studie G236-0104 trat kein Ereignis dieser Art auf.

Woche 96

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	435	1 (0,2)			432	5 (1,2)	POR: 0,26 [0,05; 1,29], 0,0997 0,20 [0,02; 1,69], 0,1386 0,20 [0,02; 1,69], 0,1393 -0,01 [-0,02; 0,00], 0,0998
G292-0111	431	0			435	4 (0,9)	POR: 0,14 [0,02; 0,97], 0,0461 0,11 [0,01; 2,07], 0,1409 0,11 [0,01; 2,08], 0,1418 -0,01 [-0,02; 0,00], 0,0719
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	2 (0,6)	348	7 (2,0)	POR: 0,32 [0,09; 1,20], 0,0903 0,28 [0,06; 1,35], 0,1123 0,28 [0,06; 1,35], 0,1132 -0,01 [-0,03; 0,00], 0,0905

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) traten in Studie G292-0104 bis Woche 96 bei einem EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten (0,2%) und fünf (1,2%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (POR [95%-KI]: 0,26 [0,05; 1,29], p=0,0997). In Studie G292-0111 wies kein EVG/COBI/FTC/TAF-Patient und vier (0,9%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm mindestens ein Ereignis dieser Art auf (POR [95%-KI]: 0,14 [0,02; 0,97], p=0,0461). Der

Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 traten Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) bis Woche 96 bei zwei (0,6%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und sieben (2,0%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF auf (POR [95%-KI]: 0,32 [0,09; 1,20], p=0,0903). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Augenerkrankungen (SOC)

Woche 48

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	112	14 (12,5)			58	0	POR: 5,18 [1,64; 16,35], 0,0051 17,22 [1,01; 294,11], 0,0493 15,14 [0,92; 249,39], 0,0573 0,12 [0,06; 0,19], 0,0002
G292-0104	435	23 (5,3)			432	27 (6,3)	0,84 [0,47; 1,48], 0,5437 0,85 [0,49; 1,45], 0,5438 -0,01 [-0,04; 0,02], 0,5432
G292-0111	431	38 (8,8)			435	36 (8,3)	1,07 [0,67; 1,73], 0,7759 1,07 [0,69; 1,65], 0,7759 0,01 [-0,03; 0,04], 0,7759
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	22 (6,3)	348	19 (5,5)	1,15 [0,61; 2,17], 0,6564 1,14 [0,63; 2,08], 0,6565 0,01 [-0,03; 0,04], 0,6560
G236-0104			23	2 (8,7)	48	4 (8,3)	1,05 [0,18; 6,18], 0,9590 1,04 [0,21; 5,29], 0,9590 0,00 [-0,14; 0,14], 0,9593

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Augenerkrankungen (SOC) traten in Studie G292-0102 bis Woche 48 bei 14 (12,5%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und keinem EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (POR [95%-KI]: 5,18 [1,64; 16,35], p=0,0051). Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. In Studie G292-0104 wiesen 23 (5,3%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 27 (6,3%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm mindestens ein Ereignis dieser Art auf (OR [95%-KI]: 0,84 [0,47; 1,48], p=0,5437). In Studie G292-0111 traten Augenerkrankungen (SOC) bei 38 (8,8%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und bei 36 (8,3%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 1,07 [0,67; 1,73], p=0,7759). Der Unterschied ist in beiden Studien nicht statistisch signifikant.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 traten Augenerkrankungen (SOC) bis Woche 48 bei 22 (6,3%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und 19 (5,5%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF auf (OR [95%-KI]: 1,15 [0,61; 2,17], p=0,6564). In Studie G236-0104 traten diese Ereignisse bei zwei EFV/FTC/TDF-Patienten (8,7%) und vier (8,3%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 1,05 [0,18; 6,18], p=0,9590). Der Unterschied ist in keiner Studie statistisch signifikant.

Woche 96

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	435	31 (7,1)			432	39 (9,0)	0,77 [0,47; 1,26], 0,3052 0,79 [0,50; 1,24], 0,3056 -0,02 [-0,06; 0,02], 0,3041
G292-0111	431	45 (10,4)			435	44 (10,1)	1,04 [0,67; 1,61], 0,8745 1,03 [0,70; 1,53], 0,8745 0,00 [-0,04; 0,04], 0,8745
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	30 (8,5)	348	28 (8,0)	1,06 [0,62; 1,82], 0,8191 1,06 [0,65; 1,73], 0,8191 0,00 [-0,04; 0,05], 0,8190

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

In Studie G292-0104 wiesen bis Woche 96 31 (7,1%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 39 (9,0%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm mindestens eine Augenerkrankung (SOC) auf (OR [95%-KI]: 0,77 [0,47; 1,26], p=0,3052). In Studie G292-0111 traten Augenerkrankungen (SOC) bei 45 (10,4%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und bei 44 (10,1%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 1,04 [0,67; 1,61], p=0,8745). Der Unterschied ist in beiden Studien nicht statistisch signifikant.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 traten Augenerkrankungen (SOC) bis Woche 96 bei 30 (8,5%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und 28 (8,0%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF auf (OR [95%-KI]: 1,06 [0,62; 1,82], p=0,8191). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Knochenfrakturen (HLGT)

Woche 48

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Knochenfrakturen (HLGT) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	112	1 (0,9)			58	2 (3,4)	POR: 0,23 [0,02; 2,55], 0,2316 0,25 [0,02; 2,84], 0,2650 0,26 [0,02; 2,80], 0,2657 -0,03 [-0,08; 0,02], 0,3173
G292-0104	435	7 (1,6)			432	11 (2,5)	0,63 [0,24; 1,63], 0,3374 0,63 [0,25; 1,61], 0,3377 -0,01 [-0,03; 0,01], 0,3334
G292-0111	431	4 (0,9)			435	4 (0,9)	POR: 1,01 [0,25; 4,06], 0,9895 1,01 [0,25; 4,06], 0,9895 1,01 [0,25; 4,01], 0,9895 0,00 [-0,01; 0,01], 0,9895

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	6 (1,7)	348	6 (1,7)	0,99 [0,32; 3,09], 0,9841 0,99 [0,32; 3,04], 0,9841 0,00 [-0,02; 0,02], 0,9841
G236-0104			23	0	48	1 (2,1)	POR: 0,23 [0,00; 15,01], 0,4888 0,67 [0,03; 17,18], 0,8111 0,68 [0,03; 16,09], 0,8115 -0,02 [-0,10; 0,05], 0,5850

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Knochenfrakturen (HLGT) traten in Studie G292-0102 bis Woche 48 bei einem (0,9%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und zwei (3,4%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (POR [95%-KI]: 0,23 [0,02; 2,55], p=0,2316). In Studie G292-0104 wiesen sieben (1,6%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und elf (2,5%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm mindestens ein Ereignis dieser Art auf (OR [95%-KI]: 0,63 [0,24; 1,63], p=0,3374). In Studie G292-0111 traten Knochenfrakturen (HLGT) bei vier (0,9%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und vier (0,9%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (POR [95%-KI]: 1,01 [0,25; 4,06], p=0,9895). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 traten Knochenfrakturen (HLGT) bis Woche 48 bei sechs (1,7%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und sechs (1,7%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF auf (OR [95%-KI]: 0,99 [0,32; 3,09], p=0,9841). In Studie G236-0104 wies kein EFV/FTC/TDF-Patient und ein EVG/COBI/FTC/TDF-Patient (2,1%) mindestens ein Ereignis dieser Art auf (POR [95%-KI]: 0,23 [0,00; 15,01], p=0,4888). Der Unterschied ist in beiden Studien nicht statistisch signifikant.

Woche 96

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Knochenfrakturen (HLGT) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	435	12 (2,8)			432	15 (3,5)	0,79 [0,36; 1,71], 0,5462 0,79 [0,38; 1,68], 0,5463 -0,01 [-0,03; 0,02], 0,5454
G292-0111	431	8 (1,9)			435	6 (1,4)	1,35 [0,47; 3,93], 0,5794 1,35 [0,47; 3,85], 0,5794 0,00 [-0,01; 0,02], 0,5782
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	8 (2,3)	348	10 (2,9)	0,79 [0,31; 2,02], 0,6163 0,79 [0,32; 1,98], 0,6164 -0,01 [-0,03; 0,02], 0,6157

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Knochenfrakturen (HLGT) traten in Studie G292-0104 bis Woche 96 bei zwölf (2,8%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 15 (3,5%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,79 [0,36; 1,71], p=0,5462). In Studie G292-0111 wiesen acht (1,9%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und sechs (1,4%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm mindestens ein Ereignis dieser Art auf (OR [95%-KI]: 1,35 [0,47; 3,93], p=0,5794). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 traten Knochenfrakturen (HLGT) bis Woche 96 bei acht (2,3%) Patienten unter EFV/FTC/TDF und zehn (2,9%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF auf (OR [95%-KI]: 0,79 [0,31; 2,02], p=0,6163). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Osteopenie (PT)

Woche 48

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Osteopenie (PT) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	112	2 (1,8)			58	0	POR: 4,60 [0,25; 86,38], 0,3074 2,65 [0,13; 56,05], 0,5320 2,61 [0,13; 53,49], 0,5334 0,02 [-0,02; 0,05], 0,3284
G292-0104	435	11 (2,5)			432	23 (5,3)	0,46 [0,22; 0,96], 0,0381 0,47 [0,23; 0,96], 0,0388 -0,03 [-0,05; 0,00], 0,0337
G292-0111	431	21 (4,9)			435	21 (4,8)	1,01 [0,54; 1,88], 0,9755 1,01 [0,56; 1,82], 0,9755 0,00 [-0,03; 0,03], 0,9755
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	0	348	1 (0,3)	POR: 0,13 [0,00; 6,74], 0,3145 0,33 [0,01; 8,09], 0,4960 0,33 [0,01; 8,06], 0,4962 0,00 [-0,01; 0,01], 0,4762
G236-0104			23	1 (4,3)	48	0	POR: 21,91 [0,33; 1.443,90], 0,1486 6,47 [0,25; 165,02], 0,2587 6,12 [0,26; 144,82], 0,2614 0,04 [-0,06; 0,14], 0,3981

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Osteopenien (PT) traten in Studie G292-0102 innerhalb der ersten 48 Wochen bei zwei (1,8%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und keinem EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (POR [95%-KI]: 4,60 [0,25; 86,38], p=0,3074). In Studie G292-0104 wiesen elf (2,5%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 23 (5,3%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm mindestens ein Ereignis dieser Art auf (OR [95%-KI]: 0,46 [0,22; 0,96], p=0,0381). Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. In Studie G292-0111 traten Osteopenien (PT) bei 21 (4,9%)

EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 21 (4,8%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 1,01 [0,54; 1,88], p=0,9755).

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 traten Osteopenien (PT) innerhalb der ersten 48 Wochen bei keinem EFV/FTC/TDF-Patienten und einem (0,3%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF auf (POR [95%-KI]: 0,13 [0,00; 6,74], p=0,3145). In Studie G236-0104 wies ein EFV/FTC/TDF-Patient (4,3%) und kein EVG/COBI/FTC/TDF-Patient mindestens ein Ereignis dieser Art auf (POR [95%-KI]: 21,91 [0,33; 1.443,90], p=0,1486). Der Unterschied ist in beiden Studien nicht statistisch signifikant.

Woche 96

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Osteopenie (PT) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	435	30 (6,9)			432	42 (9,7)	0,69 [0,42; 1,12], 0,1334 0,71 [0,45; 1,11], 0,1341 -0,03 [-0,06; 0,01], 0,1314
G292-0111	431	29 (6,7)			435	28 (6,4)	1,05 [0,61; 1,79], 0,8626 1,05 [0,63; 1,73], 0,8626 0,00 [-0,03; 0,04], 0,8626
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	0	348	2 (0,6)	POR: 0,13 [0,01; 2,14], 0,1546 0,20 [0,01; 4,11], 0,2943 0,20 [0,01; 4,10], 0,2949 -0,01 [-0,02; 0,00], 0,2445

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Osteopenien (PT) traten in Studie G292-0104 bis Woche 96 bei 30 (6,9%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 42 (9,7%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,69 [0,42; 1,12], p=0,1334). In Studie G292-0111 wiesen 29 (6,7%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 28 (6,4%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm mindestens ein Ereignis dieser Art auf (OR [95%-KI]: 1,05 [0,61; 1,79], p=0,8626). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 traten Osteopenien (PT) bis Woche 96 bei keinem EFV/FTC/TDF-Patienten und zwei (0,6%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF auf (POR [95%-KI]: 0,13 [0,01; 2,14], p=0,1546). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Osteoporose (PT)

Woche 48

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Osteoporose (PT) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	112	1 (0,9)			58	0	POR: 4,56 [0,07; 284,83], 0,4718 1,57 [0,06; 39,25], 0,7822 1,57 [0,06; 37,86], 0,7824 0,01 [-0,02; 0,04], 0,5785
G292-0104	435	6 (1,4)			432	8 (1,9)	0,74 [0,26; 2,15], 0,5823 0,74 [0,26; 2,13], 0,5824 0,00 [-0,02; 0,01], 0,5811
G292-0111	431	5 (1,2)			435	5 (1,1)	1,01 [0,29; 3,51], 0,9883 1,01 [0,29; 3,46], 0,9883 0,00 [-0,01; 0,01], 0,9883
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	0	348	2 (0,6)	POR: 0,13 [0,01; 2,14], 0,1546 0,20 [0,01; 4,11], 0,2943 0,20 [0,01; 4,10], 0,2949 -0,01 [-0,02; 0,00], 0,2445
G236-0104			23	0	48	0	n.b. n.b. 0,00 [-0,06; 0,06], 1,0000

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Osteoporose (PT) trat in Studie G292-0102 bis Woche 48 bei einem (0,9%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und keinem EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (POR [95%-KI]: 4,56 [0,07; 284,83], p=0,4718). In Studie G292-0104 wiesen sechs (1,4%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und acht (1,9%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm mindestens ein Ereignis dieser Art auf (OR [95%-KI]: 0,74 [0,26; 2,15], p=0,5823). In Studie G292-0111 trat Osteoporose (PT) bei fünf (1,2%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und fünf (1,1%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 1,01 [0,29; 3,51], p=0,9883). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 trat Osteoporose (PT) bis Woche 48 bei keinem EFV/FTC/TDF-Patienten und zwei (0,6%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF auf (POR [95%-KI]: 0,13 [0,01; 2,14], p=0,1546). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. In Studie G236-0104 trat kein Ereignis dieser Art auf.

Woche 96

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Osteoporose (PT) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	435	7 (1,6)			432	14 (3,2)	0,49 [0,20; 1,22], 0,1256 0,50 [0,20; 1,22], 0,1263 -0,02 [-0,04; 0,00], 0,1181
G292-0111	431	8 (1,9)			435	7 (1,6)	1,16 [0,42; 3,22], 0,7808 1,15 [0,42; 3,15], 0,7808 0,00 [-0,01; 0,02], 0,7807
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	1 (0,3)	348	2 (0,6)	POR: 0,51 [0,05; 4,89], 0,5565 0,49 [0,04; 5,46], 0,5642 0,49 [0,05; 5,43], 0,5644 0,00 [-0,01; 0,01], 0,5568

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Osteoporose (PT) trat in Studie G292-0104 bis Woche 96 bei sieben (1,6%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und 14 (3,2%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,49 [0,20; 1,22], p=0,1256). In Studie G292-0111 wiesen acht (1,9%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und sieben (1,6%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm mindestens ein Ereignis dieser Art auf (OR [95%-KI]: 1,16 [0,42; 3,22], p=0,7808). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien mit der zVT

In Studie G236-0102 trat Osteoporose (PT) bis Woche 96 bei einem (0,3%) EFV/FTC/TDF-Patienten und zwei (0,6%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF auf (POR [95%-KI]: 0,51 [0,05; 4,89], p=0,5565). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)

Woche 48

Tabelle 4-128: Ergebnisse für AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	112	1 (0,9)			58	0	POR: 4,56 [0,07; 284,83], 0,4718 1,57 [0,06; 39,25], 0,7822 1,57 [0,06; 37,86], 0,7824 0,01 [-0,02; 0,04], 0,5785
G292-0104	435	3 (0,7)			432	0	POR: 7,37 [0,76; 71,06], 0,0840 7,00 [0,36; 135,92], 0,1985 6,95 [0,36; 134,18], 0,1992 0,01 [0,00; 0,02], 0,1317
G292-0111	431	2 (0,5)			435	2 (0,5)	POR: 1,01 [0,14; 7,19], 0,9926 1,01 [0,14; 7,20], 0,9926 1,01 [0,14; 7,13], 0,9926 0,00 [-0,01; 0,01], 0,9926

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	0	348	2 (0,6)	POR: 0,13 [0,01; 2,14], 0,1546 0,20 [0,01; 4,11], 0,2943 0,20 [0,01; 4,10], 0,2949 -0,01 [-0,02; 0,00], 0,2445
G236-0104			23	0	48	0	n.b. n.b. 0,00 [-0,06; 0,06], 1,0000

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Rein formal wurden AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) zu Woche 48 in Studie G292-0102 bei zwei (1,8%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und keinem EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten erfasst. In Studie G292-0104 waren dies sechs[22] (1,4%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und ein Patient im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm (0,2%). In Studie G292-0111 wiesen ebenfalls sieben (1,6%) Patienten der EVG/COBI/FTC/TAF-Gruppe und sechs (1,4%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) auf. Insgesamt wurden bei 16 Patienten (1,6%) in den EVG/COBI/FTC/TAF-Armen und sieben Patienten (0,8%) in den EVG/COBI/FTC/TDF-Armen AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) diagnostiziert.

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausgeführt, gehört zu einer validen Bewertung der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) immer eine differenzierte Beurteilung und Bewertung der Einzeldiagnosen und der individuellen Patientenanamnese sowie die für valide Resultate notwendigen Baseline- und Endpunkt-Ascertainments. Vor diesem Hintergrund werden die Patienten, bei denen in den Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111 AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) aufgetreten sind, in Tabelle 4-129, Tabelle 4-130 und Tabelle 4-131 mit Diagnose, Erkrankungszeitpunkt und Erkrankungsende (jeweils beschrieben als Tag unter Studienmedikation; ist kein Ende angegeben, so fehlt diese Angabe oder dauert das Ereignis fort) sowie Schweregrad beschrieben. Der Übersichtlichkeit halber sind die zu berücksichtigenden Ereignisse fett gedruckt; die Ereignisse, die gemäß der

[22] Die Diskrepanz zum CSR erklärt sich aus der nachträglichen Erfassung des AIDS-definierenden Ereignisses bei Patient 1965-4042; aufgrund des Auftretens zu Tag 29 wird der Patient jedoch korrekt in den Ergebnissen zu Woche 48 aufgeführt.

angelegten Definition aufgrund von Erkrankungsdauer oder Erkrankungszeitpunkt nicht zu berücksichtigen sind, sind kursiv markiert.

Tabelle 4-129: AIDS-definierende Ereignisse in Studie G292-0102 (randomisierte Phase)

Patient-ID	Behandlung	Diagnose	Erkrankungs-zeitpunkt	Erkrankungs-ende	Schwere-grad
EVG/C/F/TAF					
1536-2012	*EVG/C/F/TAF*	*Cytomegalovirus colitis*	*13*	*-*	*2*
		Mycobacterium avium complex-Infektion		*-*	*2*
0315-2030	**EVG/C/F/TAF**	**Herpes simplex-Infektion**	**69**	**-**	**1**

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden Ereignisse, die der Definition entsprechen, fett gedruckt; die Ereignisse, die nicht der Definition entsprechen und nicht zu berücksichtigen sind, wurden kursiv gedruckt.

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, ID=Identifikationsnummer, TAF=Tenofoviralafenamid

Tabelle 4-130: AIDS-definierende Ereignisse in Studie G292-0104 (Woche 48)

Patient-ID	Behandlung	Diagnose	Erkrankungs-zeitpunkt	Erkrankungs-ende	Schwere-grad
EVG/C/F/TAF					
1966-4092	*EVG/C/F/TAF*	*Abfall CD4-Zellzahl auf <200/mm^3*	*-20*	*6*	*1*
0637-4094	*EVG/C/F/TAF*	*Ösophageale Candidiasis*	*22*	*31*	*2*
3030-4569	*EVG/C/F/TAF*	*Burkitt's Lymphom*	*49*	*-*	*3*
1236-4073	**EVG/C/F/TAF**	**Kaposi-Sarkom**	**92**	**250**	**1**
		Kaposi-Sarkom	**336**	**-**	**1**
2704-4329	**EVG/C/F/TAF**	**Mycobacterium avium complex-Infektion**	**106**	**-**	**3**
2480-4116	**EVG/C/F/TAF**	**Kaposi-Sarkom**	**339**	**-**	**1**
EVG/C/F/TDF					
0364-4211	*EVG/C/F/TDF*	*Cytomegalie-Virus Ösophagitis*	*-14*	*16*	*2*

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden Ereignisse, die der Definition entsprechen, fett gedruckt; die Ereignisse, die nicht der Definition entsprechen und nicht zu berücksichtigen sind, wurden kursiv gedruckt.

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, ID=Identifikationsnummer, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-131: AIDS-definierende Ereignisse in Studie G292-0111 (Woche 48)

Patient-ID	Behandlung	Diagnose	Erkrankungs-zeitpunkt	Erkrankungs-ende	Schwere-grad
EVG/C/F/TAF					
2854-5670	*EVG/C/F/TAF*	*Abfall CD4-Zellzahl auf <200/mm³*	*-54*	*58*	*2*
1790-5123	*EVG/C/F/TAF*	*Herpes simplex-Infektion*	*-30*	*-*	*1*
0986-5559	*EVG/C/F/TAF*	*Herpes simplex-Infektion*	*-10*	*16*	*1*
2704-5034	*EVG/C/F/TAF*	*Cytomegalovirus-Gastritis*	*-4*	*169*	*2*
1668-5411	**EVG/C/F/TAF**	**Herpes simplex-Infektion**	**169**	**-**	**2**
2728-5004	*EVG/C/F/TAF*	*Herpes simplex-Infektion*	*245*	*265*	*1*
2475-5161	**EVG/C/F/TAF**	**Kaposi-Sarkom (Ferse)**	**293**	**-**	**1**
		Kaposi-Sarkom (Wange)	**293**	**293**	**1**
EVG/C/F/TDF					
1624-5055	*EVG/C/F/TDF*	*Pneumocystis jirovecii-Pneumonie*	*-15*	*6*	*2*
	EVG/C/F/TDF	*Cytomegalovirus-Infektion*	*-2*	*29*	*2*
1808-5729	*EVG/C/F/TDF*	*Herpes simplex-Infektion*	*14*	*-*	*1*
2348-5662	*EVG/C/F/TDF*	*Kaposi-Sarkom*	*15*	*169*	*1*
0255-5134	*EVG/C/F/TDF*	*Parasitische Gastroenteritis*	*54*	*-*	*2*
2854-5546	**EVG/C/F/TDF**	**Herpes simplex-Infektion**	**114**	**157**	**1**
7837-5695	**EVG/C/F/TDF**	**Herpes simplex-Infektion**	**282**	**-**	**1**

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden Ereignisse, die der Definition entsprechen, fett gedruckt; die Ereignisse, die nicht der Definition entsprechen und nicht zu berücksichtigen sind, wurden kursiv gedruckt.
C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, ID=Identifikationsnummer, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Aus den rein formal gemeldeten Fällen sind die Ereignisse herauszurechnen, die innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums nach Therapiebeginn aufgetreten und als Folge eines IRIS zu interpretieren sind; dieser Zeitraum wurde für die die vorgelegte Analyse mit acht Wochen[23] konservativ definiert. Sowohl eine Herpes-Infektion als auch eine Kryptosporidien-Infektion sind gemäß CDC nur dann als AIDS-definierendes Ereignis zu bewerten, wenn die Infektion

[23]Auch der G-BA konstatiert hierzu wie folgt: „Das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse innerhalb der ersten Monate nach Therapieeinleitung ist möglicherweise nicht als Folge einer nicht ausreichenden Wirksamkeit der Therapie zu werten, sondern kann auch auf dem bei einzelnen Patienten weit fortgeschrittenen Immundefekt zum Zeitpunkt des Therapiebeginns beruhen. Diese AIDS-definierenden Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sog. Immunrekonstitutionssyndrom „IRIS“) und können somit Ausdruck des Therapieerfolges sein.“ Auch vor diesem Hintergrund stellt die Festlegung eines Zeitraums von acht Wochen für die vorgelegte Analyse eine sehr konservative Herangehensweise dar.

über vier Wochen andauert; entsprechend sind auch die Ereignisse mit diesen Diagnosen nur bei einer entsprechenden Dauer zu berücksichtigen. Zudem ist das CDC-definierte AIDS-definierende Ereignis „Abfall der CD4-Zellzahl auf <200/mm^{3}“ herauszurechnen, da dies gemäß aktuell gültiger EMA-Leitlinie nicht als AIDS-definierendes Ereignis zu werten ist.

Bei neun der insgesamt 15 Patienten aus den EVG/COBI/FTC/TAF-Armen, bei denen ein AIDS-definierendes Ereignis diagnostiziert wurden, trat das Ereignis entweder vor Baseline oder in den ersten acht Wochen nach Einnahme der Medikation auf; diese Ereignisse sind damit als IRIS interpretierbar. Außerdem dauerte eine im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm diagnostizierte Herpes simplex-Infektion in Studie G292-0111 (Patient 2728-5004) nur 20 Tage an und ist entsprechend nicht als AIDS-definierendes Ereignis zu werten. Damit verbleiben in der zugrundeliegenden Gesamtpopulation von insgesamt 978 Patienten insgesamt maximal sechs Patienten mit AIDS-definierenden Ereignissen (0,6%). Von diesen sechs Patienten hatten zwei Patienten Herpes-Infektionen; ein Patient erkrankte an einer Mycobacterium avium complex (MAC)-Infektion. Des Weiteren traten drei Fälle eines Kaposi-Sarkoms (KS) auf. Insbesondere KS treten häufig auch bei gutem Immunstatus auf. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass ein KS unter antiretroviraler Therapie rezidivieren kann: Eine Analyse von Achenbach et al. [62] zeigt, dass es bei 29% der Patienten mit bestehendem KS vor Therapiebeginn nach Beginn der antiretroviralen Therapie zu einem KS-IRIS kam – das Auftreten lag zwischen Tag 13 und Tag 359 unter Therapie. Die kumulative Inzidenz eines KS-IRIS liegt nach 12 Monaten Therapie bei 40%. In den EVG/COBI/FTC/TDF-Armen hatten zwei Patienten (0,2%) eine Herpes-Infektion.

Tatsächlich als solche zu bewertende und damit zu berücksichtigende AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) traten somit in Studie G292-0102 bei einem (0,9%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und keinem EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (POR [95%-KI]: 4,56 [0,07; 284,83], p=0,4718). In Studie G292-0104 waren dies drei (0,7%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und ebenfalls kein Patient im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm (POR [95%-KI]: 7,37 [0,76; 71,06], p=0,0840). In Studie G292-0111 wiesen zwei (0,5%) Patienten der EVG/COBI/FTC/TAF-Gruppe und zwei (0,5%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten mindestens ein AIDS-definierendes Ereignis (CDC Klasse C) auf (POR [95%-KI]: 1,01 [0,14; 7,19], p=0,9926). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien mit der zVT

Rein formal traten AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) in Studie G236-0102 bei einem EFV/FTC/TDF-Patienten (0,3%) und vier (1,1%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf.

Die AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) werden in Tabelle 4-132 mit Diagnose, Erkrankungszeitpunkt und Erkrankungsende (jeweils beschrieben als Tag unter Studienmedikation; ist kein Ende angegeben, so fehlt diese Angabe oder dauert das Ereignis fort) sowie Schweregrad beschrieben. Der Übersichtlichkeit halber sind die zu berücksichtigenden Ereignisse fett gedruckt; die Ereignisse, die gemäß der angelegten

Definition aufgrund von Erkrankungsdauer oder Erkrankungszeitpunkt nicht zu berücksichtigen sind, sind kursiv markiert.

Tabelle 4-132: AIDS-definierende Ereignisse in Studie G236-0102 (Woche 48)

Patient-ID	Behandlung	Diagnose	Erkrankungs-zeitpunkt	Erkrankungs-ende	Schwere-grad
EVG/C/F/TDF					
0744-6147	*EVG/C/F/TDF*	*Pulmonale Tuberkulose*	*3*	*74*	*2*
0661-6321	*EVG/C/F/TDF*	*Kaposi-Sarkom*	*16*	*112*	*1*
0765-6029	**EVG/C/F/TDF**	**Kaposi-Sarkom**	**137**	**-**	**2**
		Kaposi-Sarkom	**169**	**-**	**3**
0364-6435	**EVG/C/F/TDF**	**Kaposi-Sarkom**	**170**	**340**	**2**
EFV/F/TDF					
0365-6575	*EFV/F/TDF*	*Kaposi-Sarkom*	*11*	*-*	*2*

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden Ereignisse, die der Definition entsprechen, fett gedruckt; die Ereignisse, die nicht der Definition entsprechen und nicht zu berücksichtigen sind, wurden kursiv gedruckt.

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, ID=Identifikationsnummer, TDF=Tenofovirdisoproxil

Unter Maßgabe der angelegten Definition hinsichtlich des Zeitraums, in der ein AIDS-definierendes Ereignis als IRIS zu bewerten ist, hatte in Studie G236-0102 kein EFV/FTC/TDF-Patient und zwei (0,6%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF mindestens ein AIDS-definierendes Ereignis (CDC Klasse C) (POR [95%-KI]: 0,13 [0,01; 2,14], p=0,1546). Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant.

In Studie G236-0104 traten keine AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) auf.

Woche 96

Tabelle 4-133: Ergebnisse für AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Vergleich Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	435	4 (0,9)			432	2 (0,5)	POR: 1,94 [0,39; 9,67], 0,4177 2,00 [0,36; 10,95], 0,4265 1,99 [0,37; 10,79], 0,4267 0,00 [-0,01; 0,02], 0,4168
G292-0111	431	3 (0,7)			435	4 (0,9)	POR: 0,76 [0,17; 3,35], 0,7136 0,76 [0,17; 3,39], 0,7143 0,76 [0,17; 3,36], 0,7143 0,00 [-0,01; 0,01], 0,7132
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			352	0	348	4 (1,1)	POR: 0,13 [0,02; 0,95], 0,0438 0,11 [0,01; 2,02], 0,1369 0,11 [0,01; 2,03], 0,1379 -0,01 [-0,02; 0,00], 0,0708

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Studien zum zbAM

Rein formal wurden AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) zu Woche 96 in Studie G292-0104 bei acht (1,8%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und drei Patienten (0,7%) im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm erfasst. In Studie G292-0111 wiesen acht (1,9%) Patienten der EVG/COBI/FTC/TAF-Gruppe und acht (1,8%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) auf. Insgesamt wurden bei 16 Patienten (1,6%) in den EVG/COBI/FTC/TAF-Armen und elf Patienten (1,3%) in den EVG/COBI/FTC/TDF-Armen AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) diagnostiziert.

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausgeführt, gehört zu einer validen Bewertung der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) immer eine differenzierte Beurteilung und Bewertung der Einzeldiagnosen und der individuellen Patientenanamnese sowie die für valide Resultate notwendigen Baseline- und Endpunkt-Ascertainments. Vor diesem Hintergrund werden die Patienten, bei denen in den Studien G292-0104 und G292-0111 AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) aufgetreten sind, in Tabelle 4-134 und Tabelle 4-135 mit Diagnose, Erkrankungszeitpunkt und Erkrankungsende (jeweils beschrieben als Tag unter

Studienmedikation; ist kein Ende angegeben, so fehlt diese Angabe oder dauert das Ereignis fort) sowie Schweregrad beschrieben. Der Übersichtlichkeit halber sind die zu berücksichtigenden Ereignisse fett gedruckt; die Ereignisse, die gemäß der angelegten Definition aufgrund von Erkrankungsdauer oder Erkrankungszeitpunkt nicht zu berücksichtigen sind, sind kursiv markiert.

Tabelle 4-134: AIDS-definierende Ereignisse in Studie G292-0104 (Woche 96)

Patient-ID	Behandlung	Diagnose	Erkrankungs-zeitpunkt	Erkrankungs-ende	Schwere-grad
EVG/C/F/TAF					
1966-4092	*EVG/C/F/TAF*	*Abfall der CD4-Zellzahl auf <200/mm^3*	*-20*	*6*	*1*
0637-4094	*EVG/C/F/TAF*	*Ösophageale Candidiasis*	*22*	*31*	*2*
1965-4042[a]	*EVG/C/F/TAF*	*Kaposi-Sarkom*	*29*	*-*	*2*
3030-4569	*EVG/C/F/TAF*	*Burkitt's Lymphom*	*49*	*249*	*3*
1236-4073	**EVG/C/F/TAF**	**Kaposi-Sarkom (Morbus Castleman)**	**92**	**250**	**1**
		Kaposi-Sarkom	**336**	**-**	**1**
2704-4329	**EVG/C/F/TAF**	**Mycobacterium avium complex-Infektion**	**106**	**-**	**3**
2480-4116	**EVG/C/F/TAF**	**Kaposi-Sarkom**	**339**	**-**	**1**
0571-4300	**EVG/C/F/TAF**	**Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom**	**597**	**-**	**4**
EVG/C/F/TDF					
0364-4211	*EVG/C/F/TDF*	*Cytomegalie-Virus Ösophagitis*	*-14*	*16*	*2*
0694-4824	**EVG/C/F/TDF**	**Gewichtsverlust**	**267-297**[b]	**-**	**2**
2475-4228	**EVG/C/F/TDF**	**AIDS**	**508**	**-**	**1**

[a] Das AIDS-definierende Ereignis bei Patient 1965-4042 wurde erst nachträglich erfasst und findet sich erst im Listing der Woche 96. Das Ereignis trat jedoch schon zu Tag 29, und somit innerhalb der ersten 48 Wochen der Studie auf.

[b] Basierend auf den Angaben im Listing errechneter Erkrankungszeitpunkt:

Angabe zum Erkrankungszeitpunkt: 2014-07

Angabe zum letzten Studientag: 2014-10-23 (382)

= Erkrankungszeitpunkt: zwischen Tag 267 (2014-07-01) and 297 (2014-07-31)

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden Ereignisse, die der Definition entsprechen, fett gedruckt; die Ereignisse, die nicht der Definition entsprechen und nicht zu berücksichtigen sind, wurden kursiv gedruckt.

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, ID=Identifikationsnummer, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-135: AIDS-definierende Ereignisse in Studie G292-0111 (Woche 96)

Patient-ID	Behandlung	Diagnose	Erkrankungs-zeitpunkt	Erkrankungs-ende	Schwere-grad
EVG/C/F/TAF					
2854-5670	*EVG/C/F/TAF*	*Abfall CD4-Zellzahl auf <200/mm^3*	*-54*	*58*	*2*
1790-5123	*EVG/C/F/TAF*	*Herpes simplex-Infektion*	*-30*	*-*	*1*
0986-5559	*EVG/C/F/TAF*	*Herpes simplex-Infektion*	*-10*	*16*	*1*
2704-5034	*EVG/C/F/TAF*	*Cytomegalovirus Gastritis*	*-4*	*169*	*2*
1668-5411	**EVG/C/F/TAF**	**Herpes simplex-Infektion**	**169**	**-**	**2**
2728-5004	*EVG/C/F/TAF*	*Herpes simplex-Infektion - Verschlechterung*	*245*	*265*	*1*
2475-5161	**EVG/C/F/TAF**	**Kaposi-Sarkom (Ferse)**	**293**	**-**	**1**
		Kaposi-Sarkom (Wange)	**293**	**293**	**1**
		Kaposi-Sarkom (Zeh)	**468-498***	**-**	**1**
2728-5008	**EVG/C/F/TAF**	**Abnormer Gewichtsverlust**	**583**	**-**	**1**
EVG/C/F/TDF					
1624-5055	*EVG/C/F/TDF*	*Cytomegalovirus-Infektion*	*-2*	*29*	*2*
		Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	*-15*	*6*	*2*
1808-5729	*EVG/C/F/TDF*	*Herpes simplex-Infektion*	*14*	*-*	*1*
2348-5662	*EVG/C/F/TDF*	*Kaposi-Sarkom*	*15*	*169*	*1*
0255-5134	*EVG/C/F/TDF*	*Parasitische Gastroenteritis*	*54*	*-*	*2*
2854-5546	**EVG/C/F/TDF**	**Herpes simplex-Infektion**	**114**	**157**	**1**
7837-5695	**EVG/C/F/TDF**	**Herpes simplex-Infektion**	**282**	**-**	**1**
1624-5191	**EVG/C/F/TDF**	**Infektiöse Diarrhoe**	**541**	**548**	**1**
0986-5477	**EVG/C/F/TDF**	**Parasitäre Gastroenteritis**	**613**	**-**	**1**

*Basierend auf den Angaben im Listing errechneter Erkrankungszeitpunkt:

Angabe zum Erkrankungszeitpunkt des zweiten Kaposi-Sarkoms: 2014-10

Angabe zum ersten Kaposi-Sarkom: 2014-04-09 (293)

= Erkrankungszeitpunkt zwischen Tag 468 (2014-10-01) and 498 (2014-10-31)

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden Ereignisse, die der Definition entsprechen, fett gedruckt; die Ereignisse, die nicht der Definition entsprechen und nicht zu berücksichtigen sind, wurden kursiv gedruckt.

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, ID=Identifikationsnummer, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Aus den rein formal gemeldeten Fällen sind die Ereignisse herauszurechnen, die innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums nach Therapiebeginn aufgetreten und als Folge eines IRIS zu interpretieren sind; dieser Zeitraum wurde für die die vorgelegte Analyse mit acht Wochen

konservativ definiert (siehe hierzu auch [23]). Sowohl eine Herpes-Infektion als auch eine Kryptosporidien-Infektion sind gemäß CDC nur dann als AIDS-definierendes Ereignis zu bewerten, wenn die Infektion über vier Wochen andauert; entsprechend sind auch die Ereignisse mit diesen Diagnosen nur bei einer entsprechenden Dauer zu berücksichtigen. Zudem ist das CDC-definierte AIDS-definierende Ereignis „Abfall der CD4-Zellzahl auf <200/mm^3“ herauszurechnen, da dies gemäß aktuell gültiger EMA-Leitlinie nicht als AIDS-definierendes Ereignis zu werten ist.

Bei acht der insgesamt 16 Patienten aus den EVG/COBI/FTC/TAF-Armen, bei denen ein AIDS-definierendes Ereignis diagnostiziert wurde, trat das Ereignis entweder vor Baseline oder in den ersten acht Wochen nach Einnahme der Medikation auf; diese Ereignisse sind damit als IRIS interpretierbar. Außerdem dauerte eine im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm diagnostizierte Herpes simplex-Infektion in Studie G292-0111 (Patient 2728-5004) nur 20 Tage an und ist entsprechend nicht als AIDS-definierendes Ereignis zu werten. Damit verbleiben in der zugrundeliegenden Gesamtpopulation von insgesamt 978 Patienten insgesamt maximal sieben Patienten mit AIDS-definierenden Ereignissen (0,7%). Von diesen sieben Patienten erkrankte jeweils ein Patient an einer MAC-Infektion, einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und einer Herpes-Infektion; ein Patient wies eine Gewichtsverlust auf. Des Weiteren traten drei Fälle eines KS auf: Wie bereits beschrieben, treten insbesondere KS häufig auch bei gutem Immunstatus auf; zudem gibt es, wie beschrieben, Hinweise darauf, dass ein KS unter antiretroviraler Therapie rezidivieren kann. In den EVG/COBI/FTC/TDF-Armen hatten zwei Patienten (0,2%) eine Herpes-Infektion; des Weiteren wurde ein Patient mit AIDS diagnostiziert, ein Patient beklagte einen Gewichtsverlust und jeweils ein Patient hatte eine infektiöse Diarrhoe, respektive eine parasitäre Gastroenteritis.

Tatsächlich als solche zu bewertende AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) traten somit in Studie G292-0104 bei vier (0,9%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und zwei EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf (POR [95%-KI]: 1,94 [0,39; 9,67], p=0,4177). In Studie G292-0111 waren dies drei (0,7%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und vier (0,9%) Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm (POR [95%-KI]: 0,76 [0,17; 3,35], p=0,7136). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studien mit der zVT

Rein formal traten AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) in Studie G236-0102 zu Woche 96 bei einem EFV/FTC/TDF-Patienten (0,3%) und acht (1,1%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten auf.

Die AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) werden in Tabelle 4-136 mit Diagnose, Erkrankungszeitpunkt und Erkrankungsende (jeweils beschrieben als Tag unter Studienmedikation; ist kein Ende angegeben, so fehlt diese Angabe oder dauert das Ereignis fort) sowie Schweregrad beschrieben. Der Übersichtlichkeit halber sind die zu berücksichtigenden Ereignisse fett gedruckt; die Ereignisse, die gemäß der angelegten

Definition aufgrund von Erkrankungsdauer oder Erkrankungszeitpunkt nicht zu berücksichtigen sind, sind kursiv markiert.

Tabelle 4-136: AIDS-definierende Ereignisse in Studie G236-0102 (Woche 96)

Patient-ID	Behandlung	Diagnose	Erkrankungs-zeitpunkt	Erkrankungs-ende	Schwere-grad
EVG/C/F/TDF					
0744-6147	*EVG/C/F/TDF*	*Pulmonale Tuberkulose*	*3*	*74*	*2*
0661-6321	*EVG/C/F/TDF*	*Kaposi-Sarkom*	*16*	*112*	*1*
0765-6029	**EVG/C/F/TDF**	**Kaposi-Sarkom**	**137**	**-**	**2**
		Kaposi-Sarkom	**169**	**-**	**3**
0364-6435	**EVG/C/F/TDF**	**Kaposi-Sarkom**	**170**	**340**	**2**
2140-6520	**EVG/C/F/TDF**	**Herpes simplex-Infektion**	**414**	**505**	**1**
0659-6511	**EVG/C/F/TDF**	**Burkitt's Lymphom**	**486**	**-**	**3**
2140-6534	*EVG/C/F/TDF*	*Abfall CD4-Zellzahl auf <200/mm^3*	*508*	*554*	*1*
0589-6403	*EVG/C/F/TDF*	*Kryptosporidien-Infektion*	*567*	*582*	*2*
EFV/F/TDF					
0365-6575	*EFV/F/TDF*	*Kaposi-Sarkom*	*11*	*-*	*2*

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden Ereignisse, die der Definition entsprechen, fett gedruckt; die Ereignisse, die nicht der Definition entsprechen und nicht zu berücksichtigen sind, wurden kursiv gedruckt.

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, ID=Identifikationsnummer, TDF=Tenofovirdisoproxil

Unter Maßgabe der angelegten Definition hinsichtlich des Zeitraums, in der ein AIDS-definierendes Ereignis als IRIS zu bewerten ist, sowie der Vorgaben der CDC hinsichtlich der Herpes- und Kryptosporidien-Infektionen, hatte in Studie G236-0102 kein EFV/FTC/TDF-Patient und vier (1,1%) Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF mindestens ein AIDS-definierendes Ereignis (CDC Klasse C) (POR [95%-KI]: 0,13 [0,02; 0,95], p=0,0438). Zwei Patienten wiesen ein KS auf (KS wurde bereits hinlänglich beschrieben), und jeweils ein Patient hatte eine Herpes-Infektion und ein Burkitt's Lymphom. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant.

Ebenfalls zu berücksichtigen ist der hier vorliegende statistisch signifikante immunologische und virologische Vorteil von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zVT: Auch dieser deutet klar darauf hin, dass das Auftreten der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) nicht durch eine unzureichende Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TAF zu erklären ist – ganz im Gegenteil weist dies auf eine raschere Erholung des Immunsystems und damit auf eine IRIS-Symptomatik hin.

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: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Im Falle statistischer Heterogenität in den Meta-Analysen zum zbAM bzw. der zVT werden in erster Linie die Phase-II-Studien G292-0102 bzw. G236-0104 aus der Meta-Analyse ausgeschlossen, da diese auf einer deutlich geringeren Patientenzahl basieren als die großen Phase-III-Studien G292-0104, G292-0111 und G236-0102, die grundsätzlich belastbarere Ergebnisse liefern. Bei geringerer Patientenzahl steigt die Wahrscheinlichkeit von Zufallsergebnissen zu einzelnen Endpunkten was zu statistischer Heterogenität in der Meta-Analyse führen kann.

Kann die Heterogenität dadurch gelöst werden, werden indirekte Vergleiche und entsprechend auch Subgruppenanalysen zwar sowohl unter Ein- als auch Ausschluss der Phase-II-Studien durchgeführt, für die Zusatznutzenableitung wird der indirekte Vergleich, welcher auf statistisch homogenen Ergebnissen basiert, herangezogen. Sollte sich die Heterogenität durch den Ausschluss der Studie nicht lösen, wird der indirekte Vergleich für die Gesamtpopulation zwar aus Vollständigkeitsgründen durchgeführt und dargestellt, zur Zusatznutzenableitung wird dieser Gesamtschätzer jedoch nicht herangezogen. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen basierend auf allen Studien durchgeführt.

Im Falle gleichgerichteter Effekte und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien wird der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung jedoch herangezogen, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer hatten.

Meta-Analyse zu Studien mit dem zbAM

Teilweise traten geringe Ereignisraten (≤1% in mindestens einem Behandlungsarm) nicht in allen Studien, die in die Meta-Analyse eingeschlossen werden, auf. Das POR wird dann für die Meta-Analyse berechnet und primär zur Zusatznutzanableitung herangezogen, wenn in mindestens einer der großen Phase III-Studien (G292-0104, G292-0111 bzw G236-0102) in mindestens einem Behandlungsarm ≤1% Ereignisse auftraten. Entsprechend wird auch der indirekte Vergleich unter Verwendung dieses Effektmaßes durchgeführt.

Mortalität

Woche 48

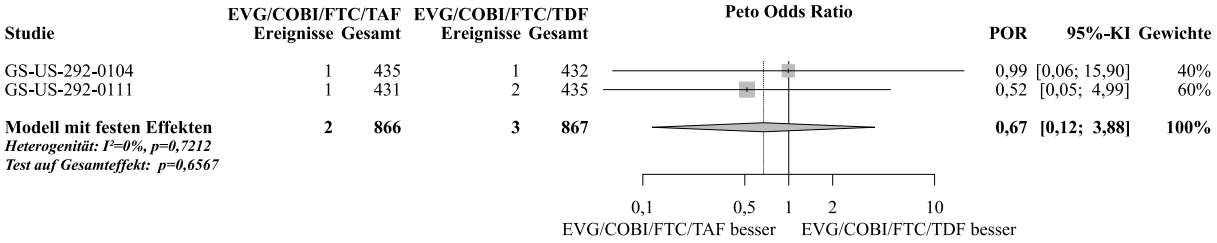


Abbildung 25: Meta-Analyse für Mortalität aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48)

Die Meta-Analyse für den Endpunkt **Mortalität** zu Woche 48 zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7212; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,67 [0,12; 3,88], p=0,6567). Auch unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 26) bzw. RR (siehe Abbildung 27) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

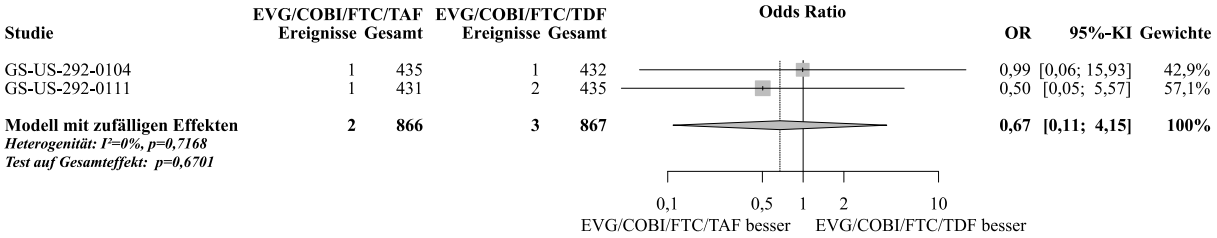


Abbildung 26: Meta-Analyse für Mortalität aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

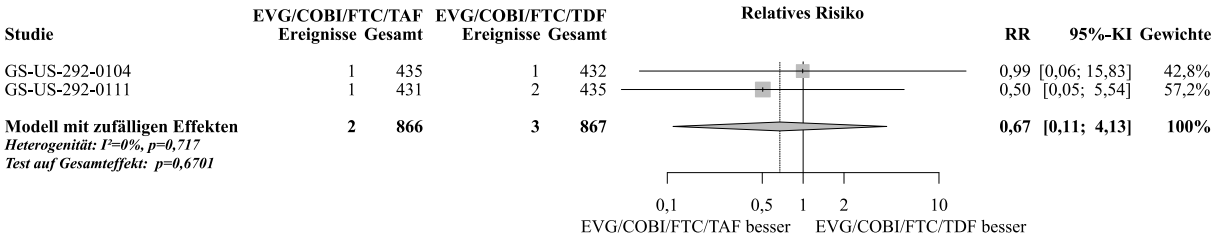


Abbildung 27: Meta-Analyse für Mortalität aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Woche 96

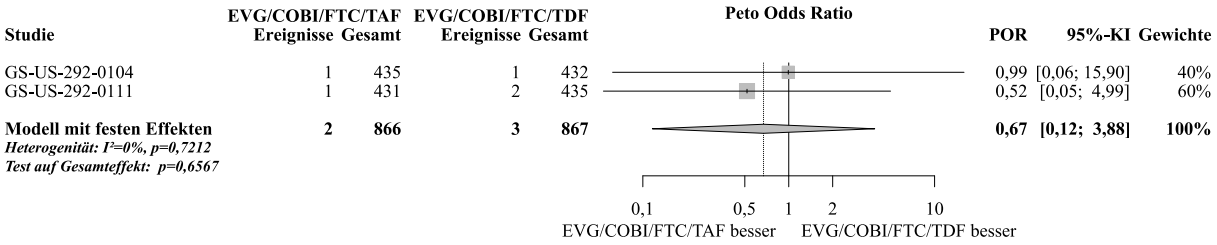


Abbildung 28: Meta-Analyse für Mortalität aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 96)

Die Meta-Analyse für den Endpunkt **Mortalität** zu Woche 96 zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7212; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,67 [0,12; 3,88], p=0,6567). Auch unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 29) bzw. RR (siehe Abbildung 30) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

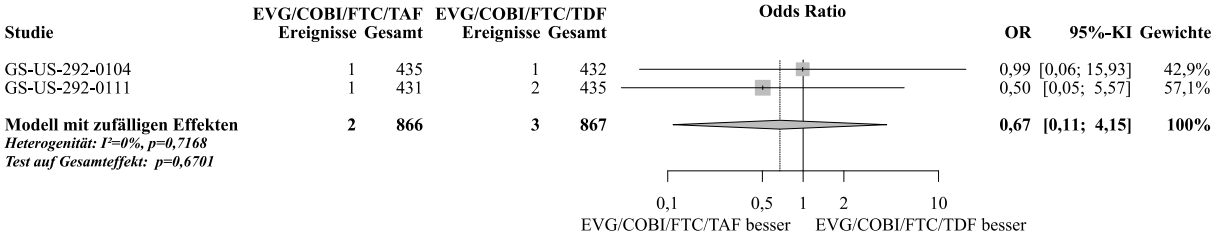


Abbildung 29: Meta-Analyse für Mortalität aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

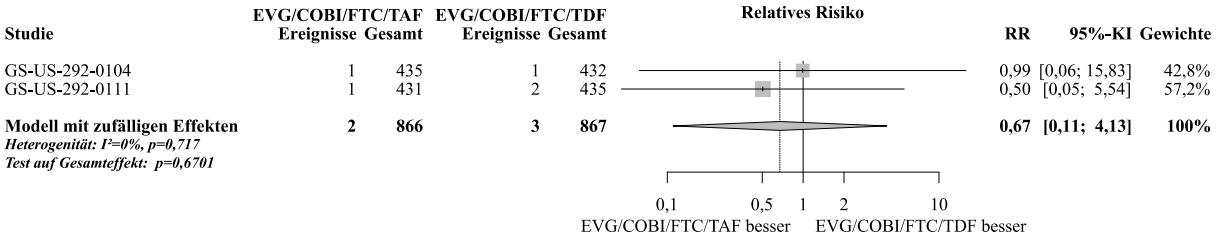


Abbildung 30: Meta-Analyse für Mortalität aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96)

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Woche 48

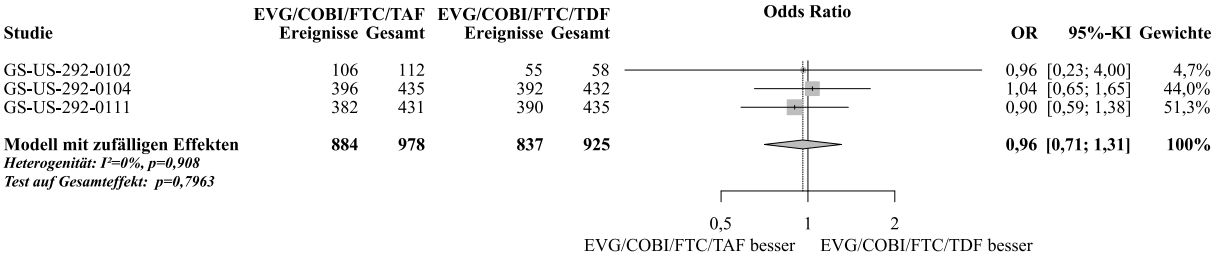


Abbildung 31: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu der **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,908; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,96 [0,71; 1,31], p=0,7963). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 32).

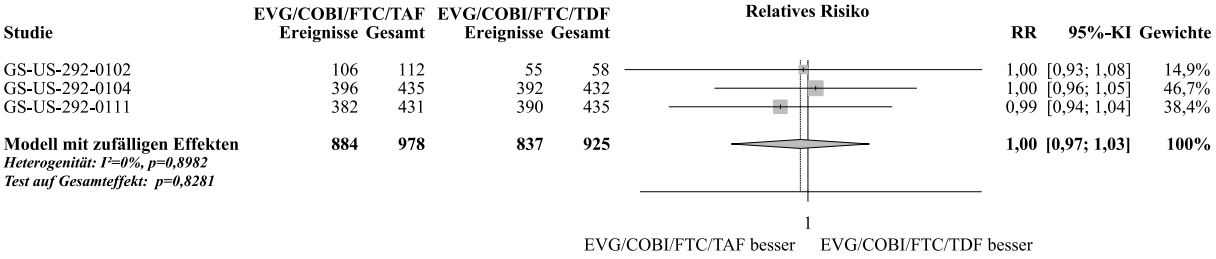


Abbildung 32: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Woche 96

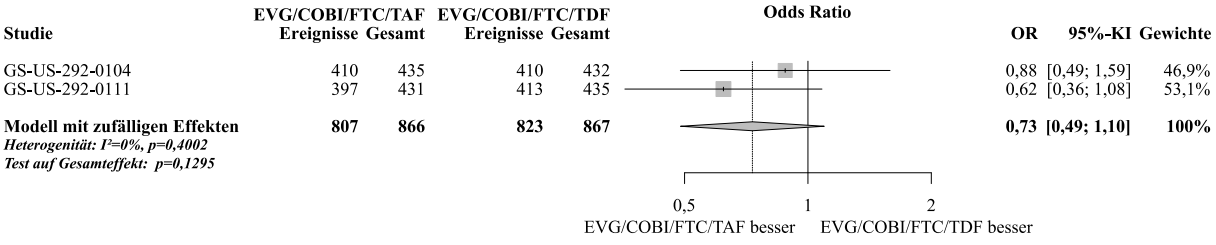


Abbildung 33: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Die Meta-Analyse zu der **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,4002; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,73 [0,49; 1,10], p=0,1295). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 34).

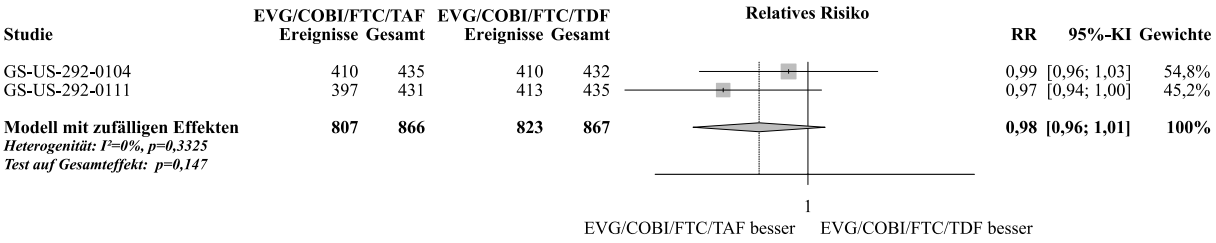


Abbildung 34: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Woche 48

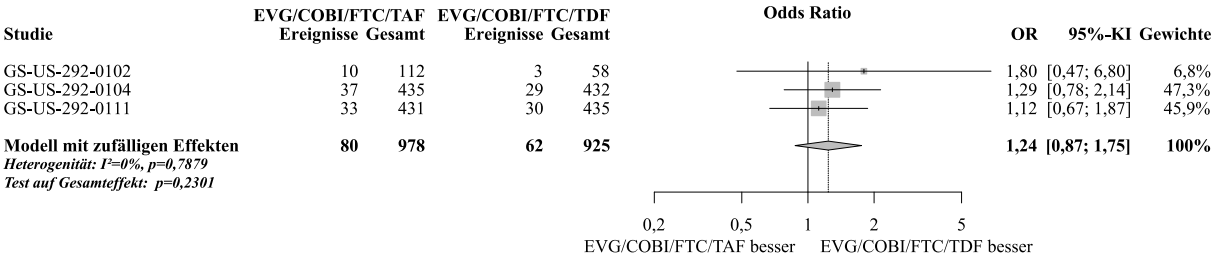


Abbildung 35: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7879; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,24 [0,87; 1,75], p=0,2301). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 36).

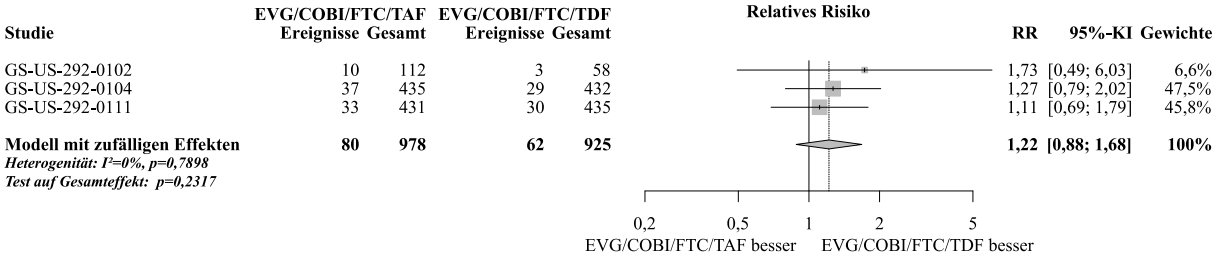


Abbildung 36: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Woche 96

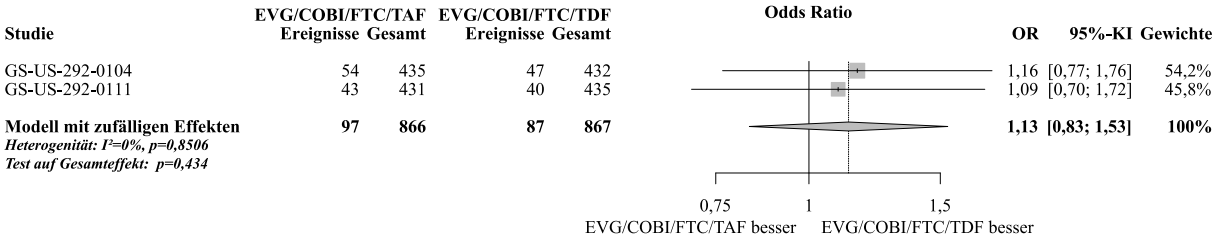


Abbildung 37: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Die Meta-Analyse zu **schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,8506; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,13 [0,83; 1,53], p=0,4340). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 38).

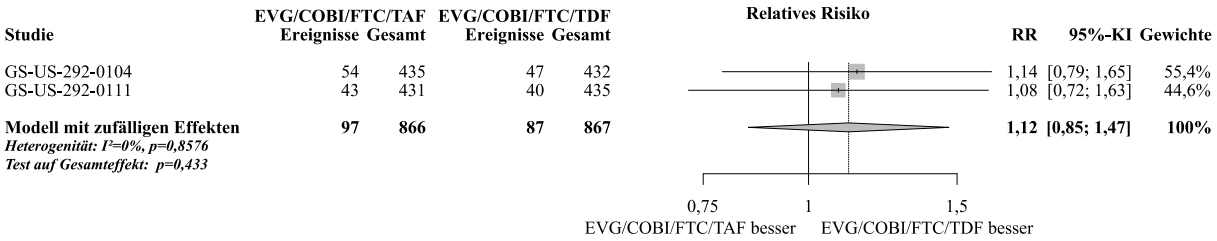


Abbildung 38: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96)

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Woche 48

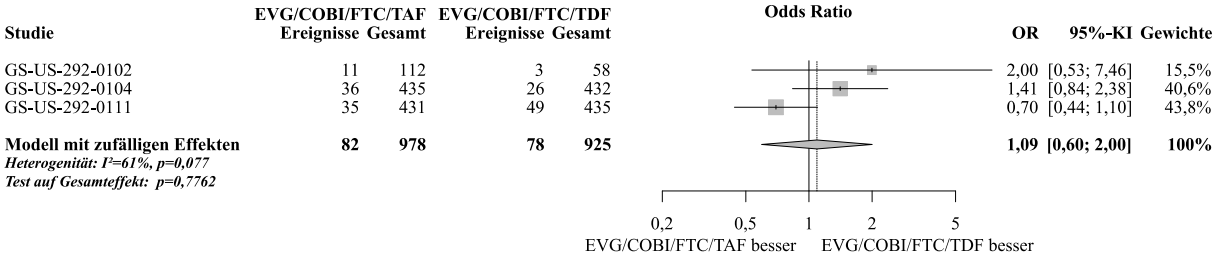


Abbildung 39: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **unerwünschten Ereignissen Grad 3-4** zeigt – bei heterogener Datenlage (p=0,077; I^2=61%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,09 [0,60; 2,00], p=0,7762). Ein ähnliches Bild zeigt die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 40). Unter Ausschluss der Studie G292-0102 erhöht sich die Heterogenität noch weiter (p=0,0465; I^2=74,8%).

Die Effektschätzer der Einzelstudien zeigen inkonsistente Ergebnisse. Die unterschiedliche Effektrichtung in den beiden Phase-III-Studien führt hier zu Zweifeln an der Aussagesicherheit des Ergebnisses. Das Gesamtgewicht der beiden Studien, deren Effektschätzer in die gleiche Richtung zeigt, liegt im REM bei <80%. Ein aussagekräftiger Gesamtschätzer aus der Meta-Analyse aller drei Studien kann hier somit nicht herangezogen werden. Der indirekte Vergleich wird dennoch aus Vollständigkeitsgründen durchgeführt.

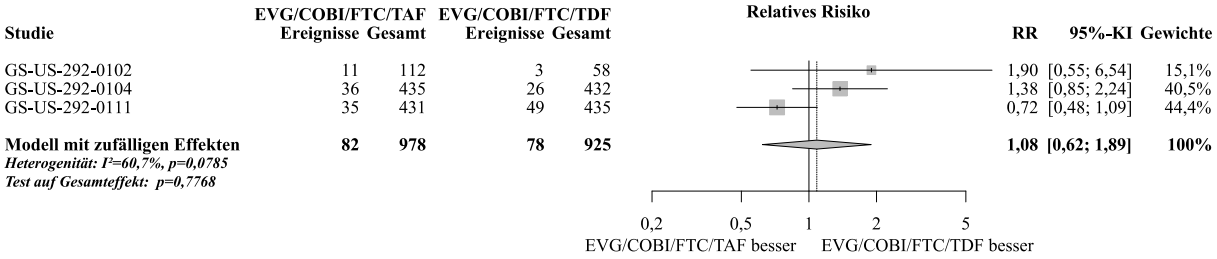


Abbildung 40: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Woche 96

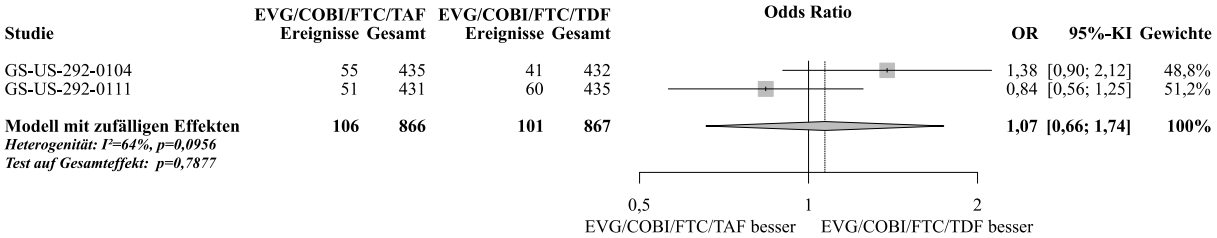


Abbildung 41: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Die Meta-Analyse zu **unerwünschten Ereignissen Grad 3-4** zeigt – bei heterogener Datenlage (p=0,0956; I^2=64%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,07 [0,66; 1,74], p=0,7877). Ein ähnliches Bild zeigt die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 42).

Die Effektschätzer der Einzelstudien zeigen inkonsistente Ergebnisse. Die unterschiedliche Effektrichtung in den beiden Studien führt hier zu Zweifeln an der Aussagesicherheit des Ergebnisses. Ein aussagekräftiger Gesamtschätzer aus der Meta-Analyse beider Studien kann hier somit nicht herangezogen werden. Der indirekte Vergleich wird dennoch aus Vollständigkeitsgründen durchgeführt.

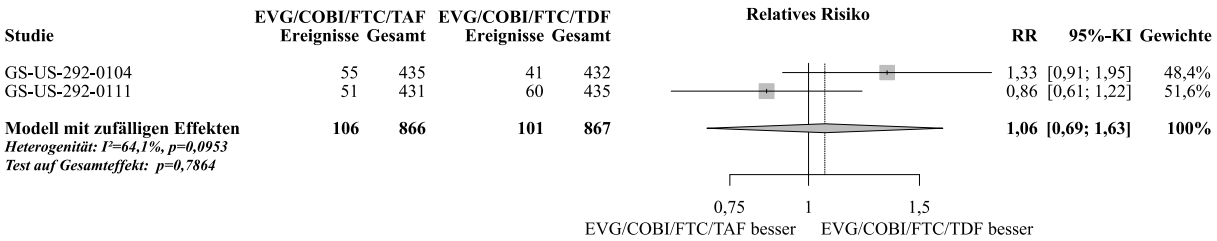


Abbildung 42: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96)

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Woche 48

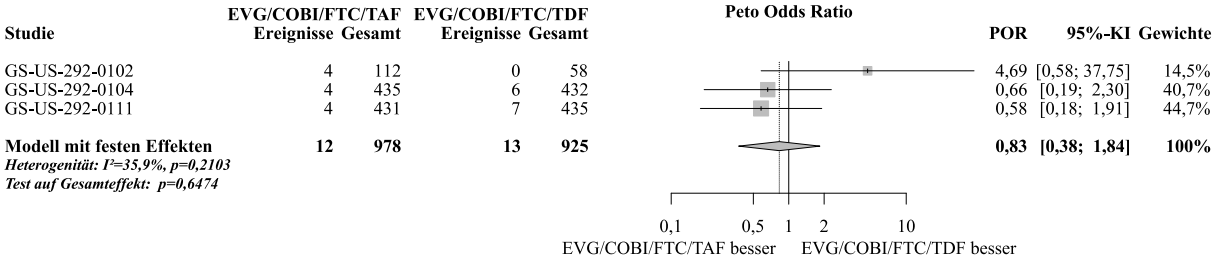


Abbildung 43: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2103; I^2=35,9%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,83 [0,38; 1,84], p=0,6474). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 44) und RR (siehe Abbildung 45).

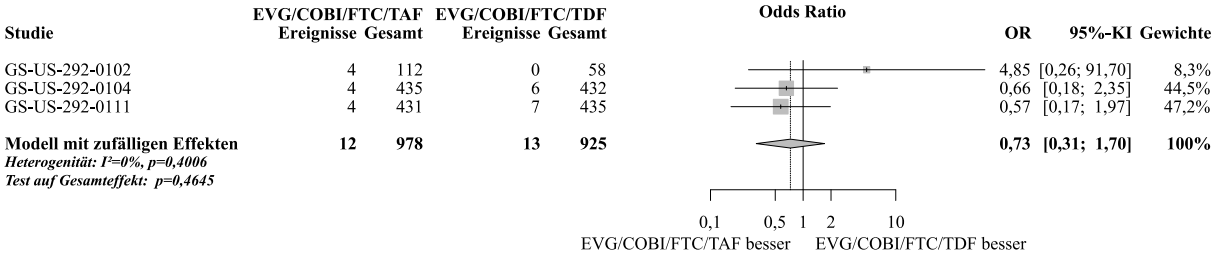


Abbildung 44: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

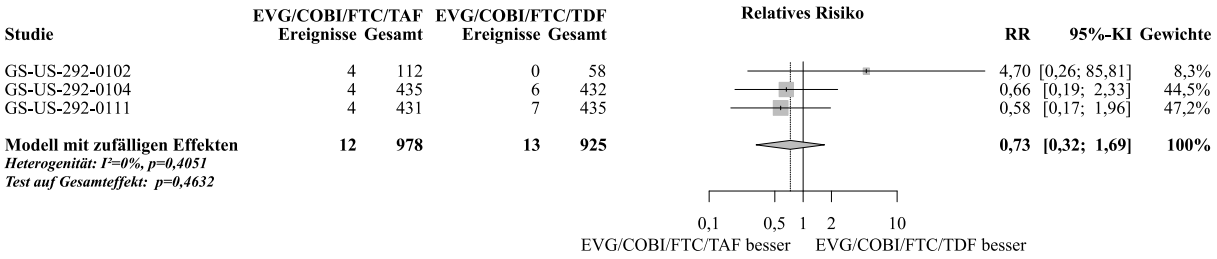


Abbildung 45: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Woche 96

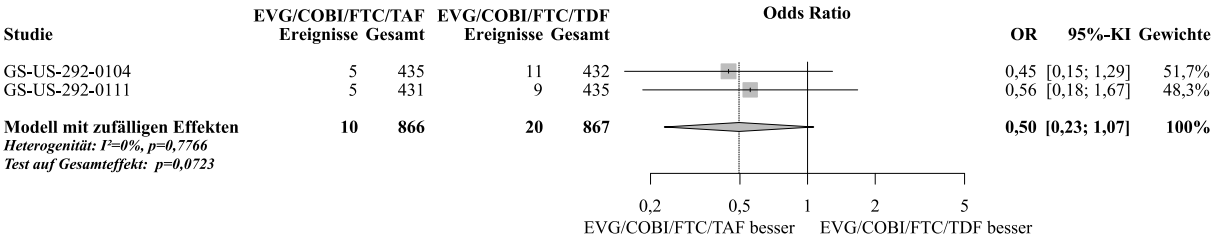


Abbildung 46: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Die Meta-Analyse zu **Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7766; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,50 [0,23; 1,07], p=0,0723). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 47).

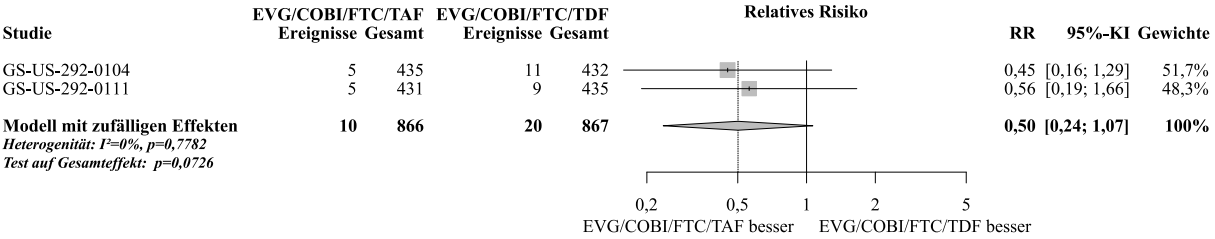


Abbildung 47: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96)

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Woche 48

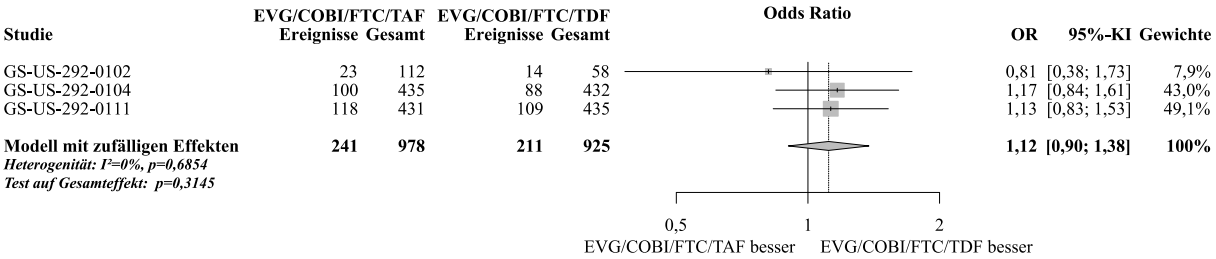


Abbildung 48: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,6854; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den

Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,12 [0,90; 1,38], p=0,3145). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 49).

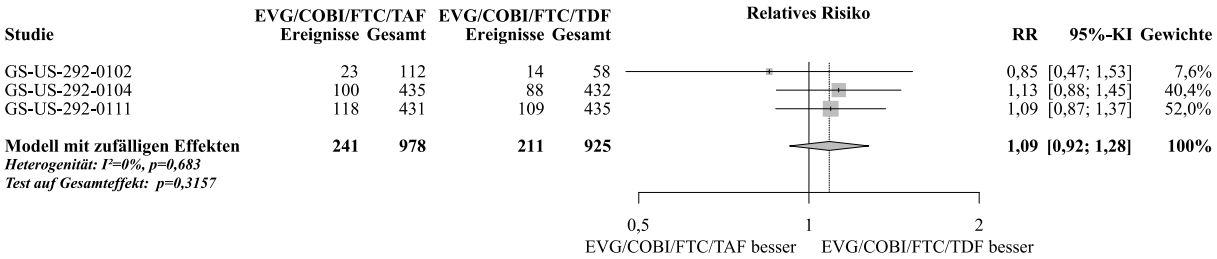


Abbildung 49: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Woche 96

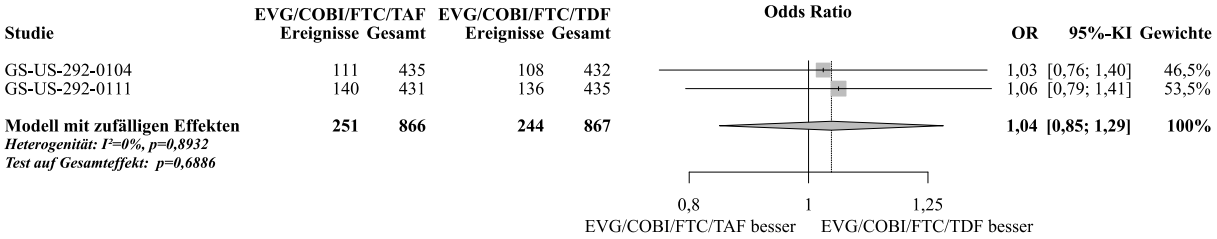


Abbildung 50: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,8932; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,04 [0,85; 1,29], p=0,6886). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 51).

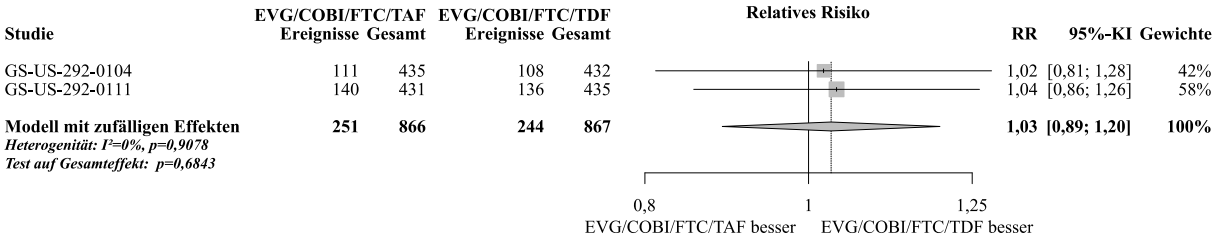


Abbildung 51: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96)

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Woche 48

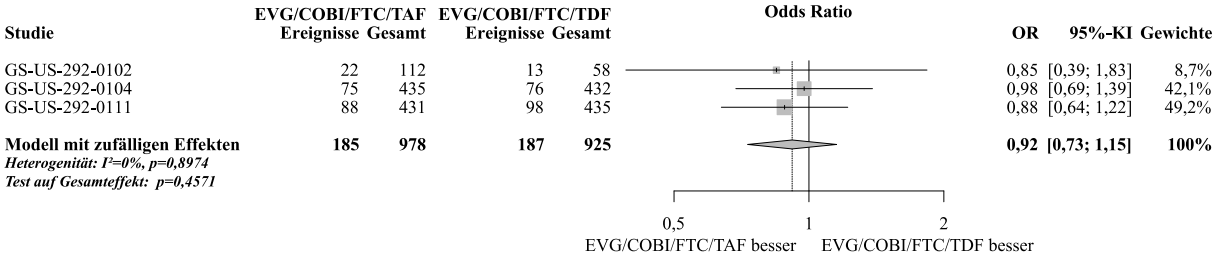


Abbildung 52: Meta-Analyse für psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **psychiatrische Erkrankungen (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,8974; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,92 [0,73; 1,15], p=0,4571). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 53).

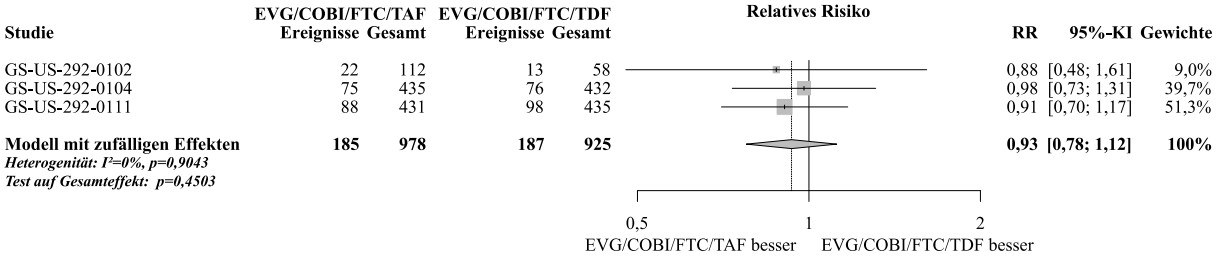


Abbildung 53: Meta-Analyse für psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Woche 96

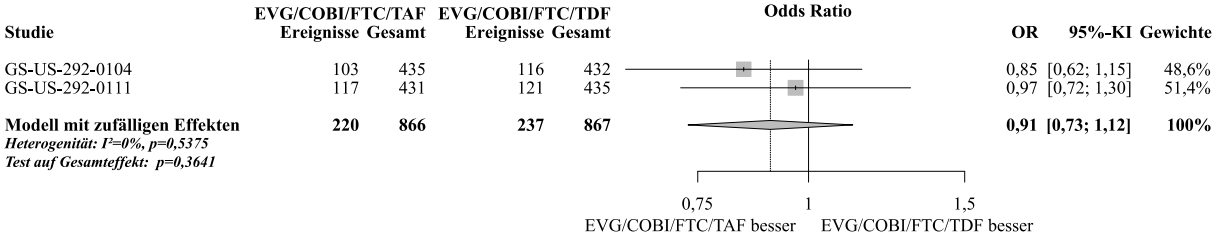


Abbildung 54: Meta-Analyse für psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Die Meta-Analyse zu **psychiatrische Erkrankungen (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5375; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,91 [0,73; 1,12], p=0,3641). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 55).

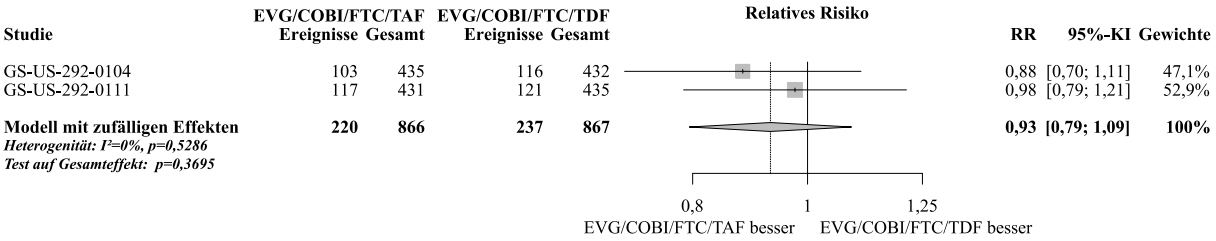


Abbildung 55: Meta-Analyse für psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Woche 48

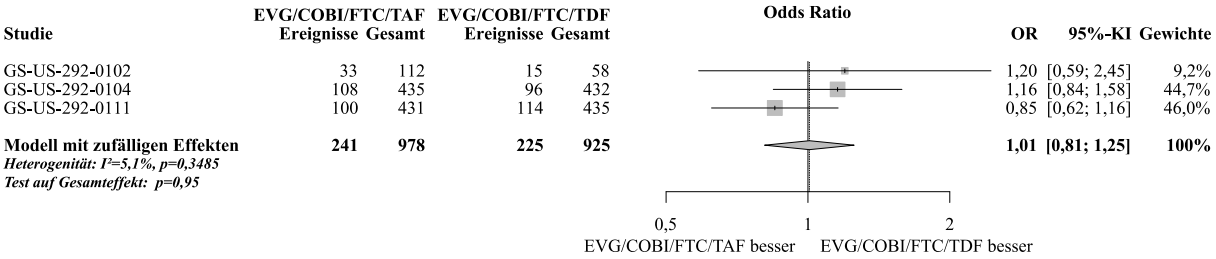


Abbildung 56: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,3485; I^2=5,1%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,01 [0,81; 1,25], p=0,9500). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 57).

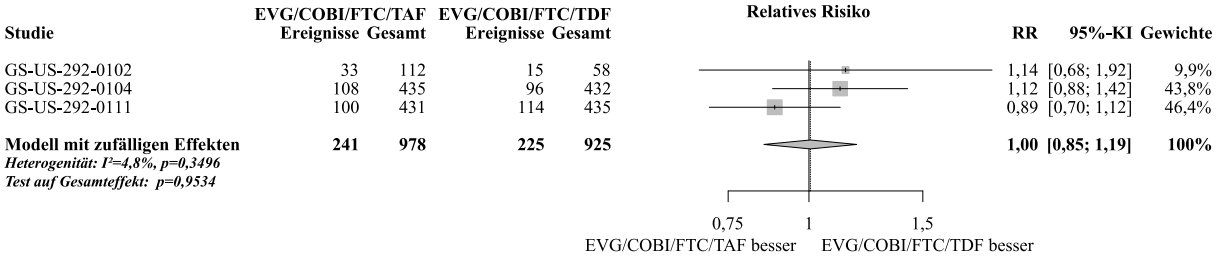


Abbildung 57: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Woche 96

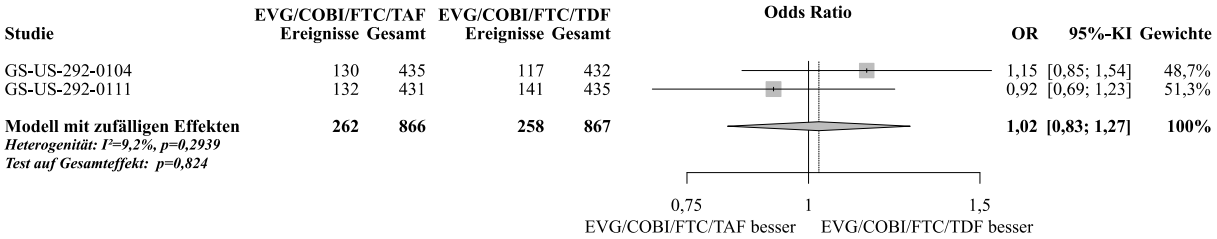


Abbildung 58: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2939; I^2=9,2%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,02 [0,83; 1,27], p=0,8240). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 59).

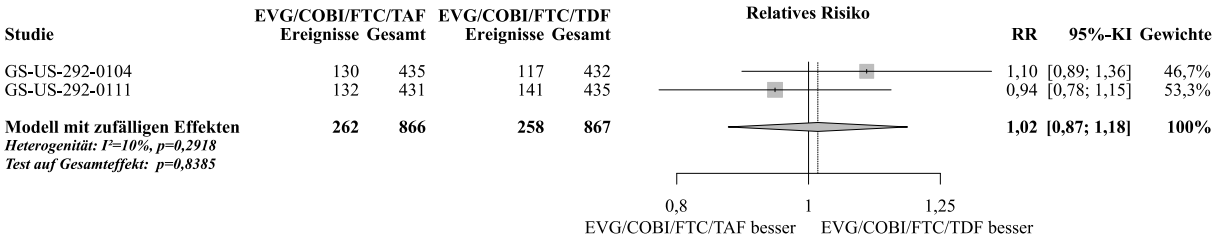


Abbildung 59: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96)

Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)

Woche 48

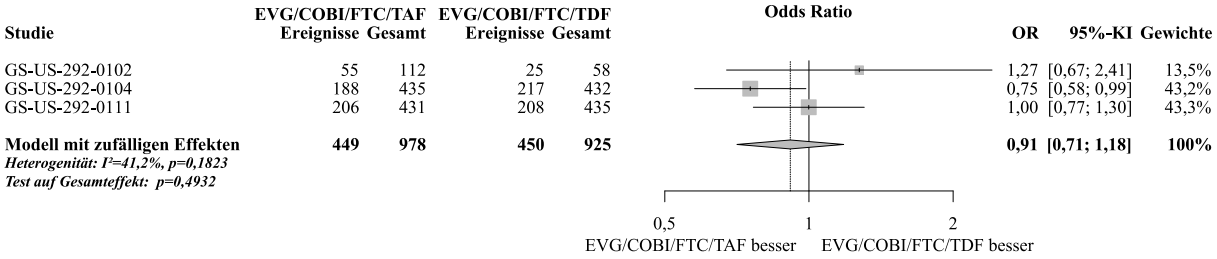


Abbildung 60: Meta-Analyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **gastrointestinale Erkrankungen (SOC)** zeigt – bei heterogener Datenlage (p=0,1823; I^2=41,2%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,91 [0,71; 1,18], p=0,4932). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 61). Unter Ausschluss der Studie G292-0102 steigt die Heterogenität weiter an (p=0,1442; I^2=53,1%).

Die Effektschätzer der drei Einzelstudien zeigen inkonsistente Ergebnisse. Das Gesamtgewicht der beiden Studien, deren Effektschätzer in die gleiche Richtung zeigt, liegt im REM bei <80%. Ein aussagekräftiger Gesamtschätzer aus der Meta-Analyse aller drei Studien kann hier somit nicht herangezogen werden. Der indirekte Vergleich wird dennoch aus Vollständigkeitsgründen durchgeführt.

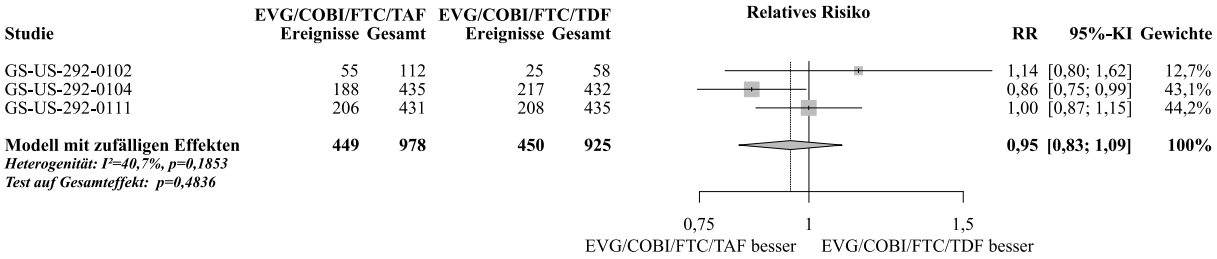


Abbildung 61: Meta-Analyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Woche 96

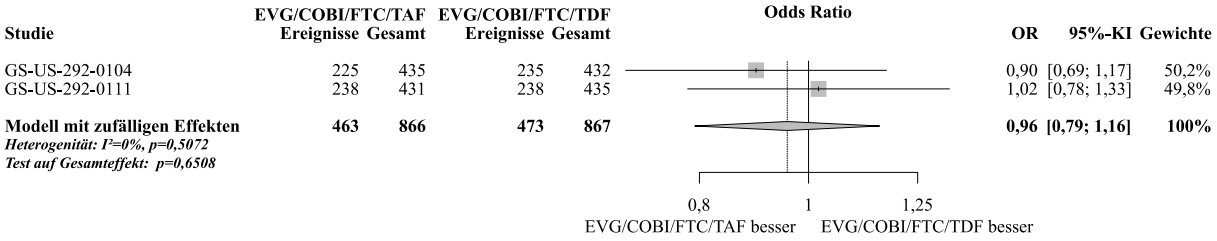


Abbildung 62: Meta-Analyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Die Meta-Analyse zu **gastrointestinale Erkrankungen (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5072; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,96 [0,79; 1,16], p=0,6508). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 63).

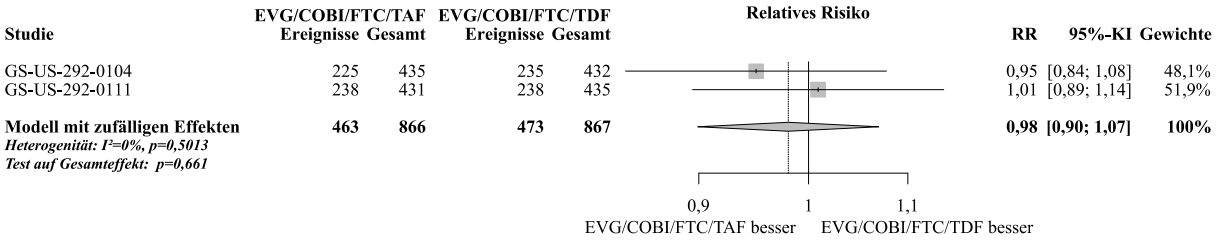


Abbildung 63: Meta-Analyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Woche 48

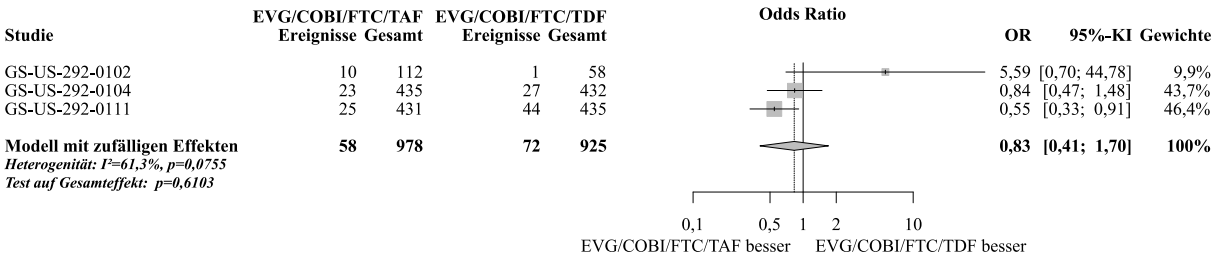


Abbildung 64: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)** zeigt – bei heterogener Datenlage (p=0,0755; I^2=61,3%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied

zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,83 [0,41; 1,70], p=0,6103). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 65).

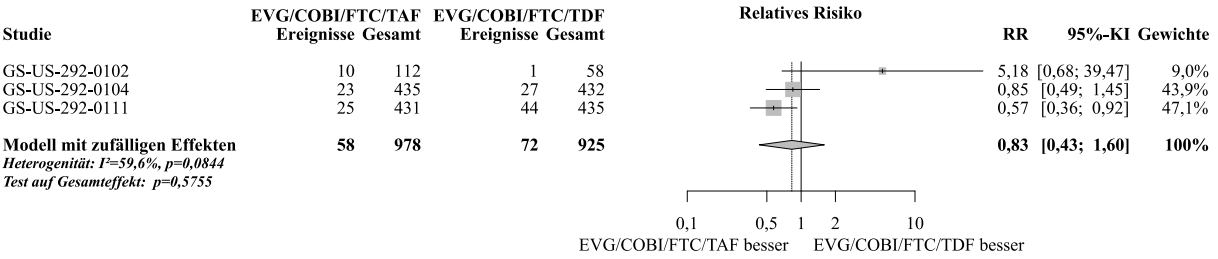


Abbildung 65: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Schließt man Studie G292-0102 aus der Meta-Analyse aus (siehe Abbildung 66), reduziert sich die Heterogenität (p=0,2769; I^2=15,4%) so weit, dass die Meta-Analyse hinreichend homogene Ergebnisse zeigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,66 [0,44; 1,00], p=0,0523).

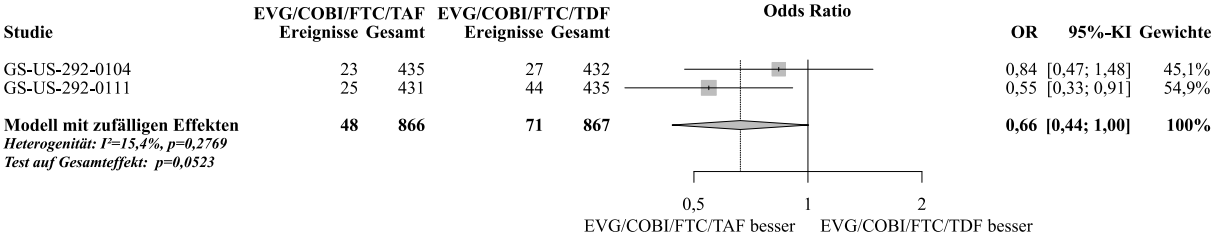


Abbildung 66: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, Ausschluss von Studie G292-0102)

Woche 96

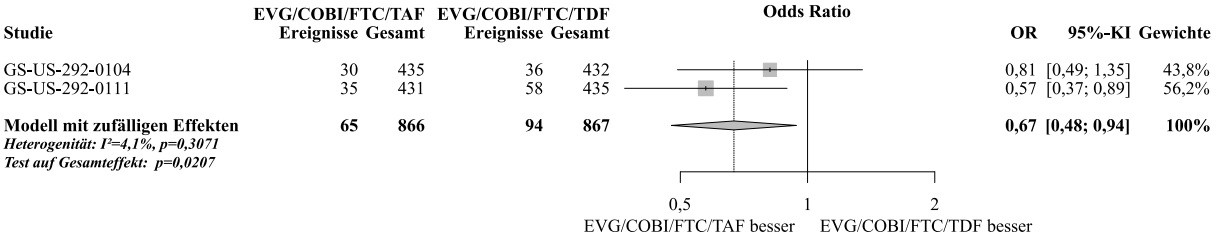


Abbildung 67: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,3071; I^2=4,1%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,67 [0,48; 0,94], p=0,0207). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 68).

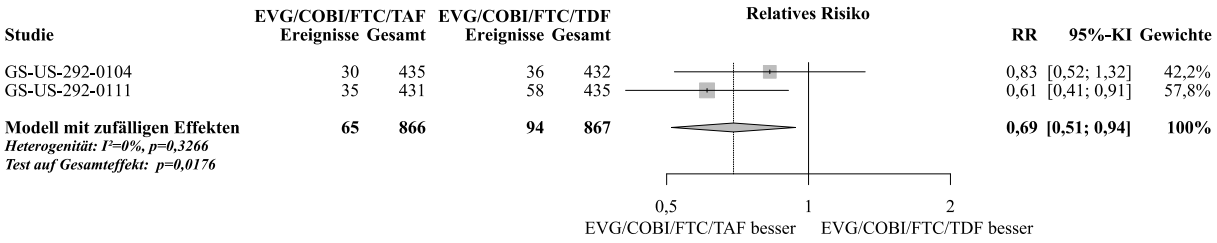


Abbildung 68: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96)

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)

Woche 48

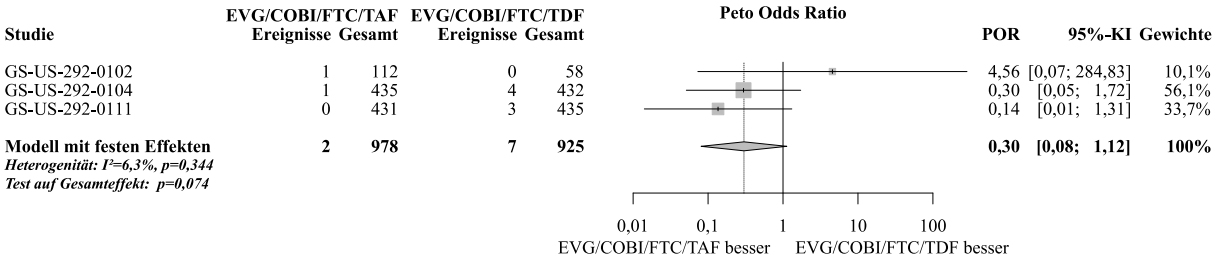


Abbildung 69: Meta-Analyse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,344; I^2=6,3%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,30 [0,08; 1,12], p=0,0740). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 70) bzw. RR (siehe Abbildung 71).

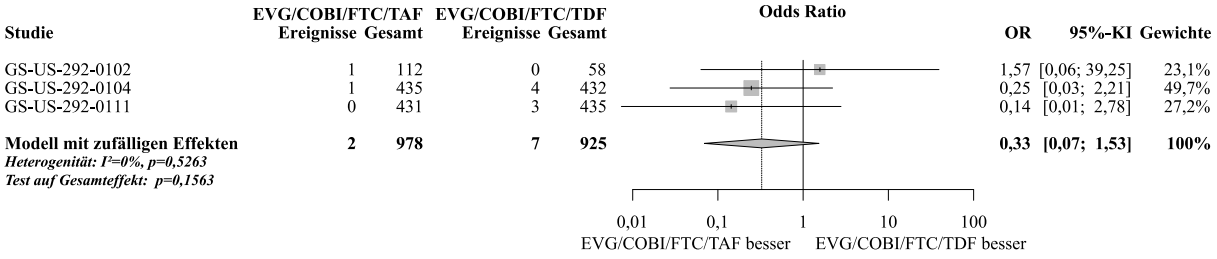


Abbildung 70: Meta-Analyse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

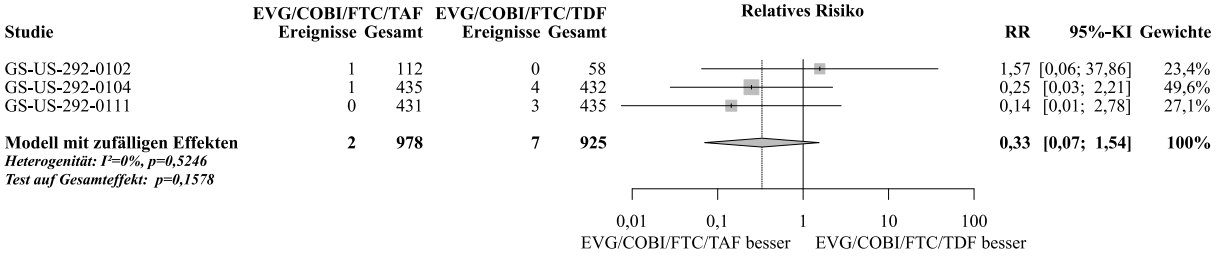


Abbildung 71: Meta-Analyse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Woche 96

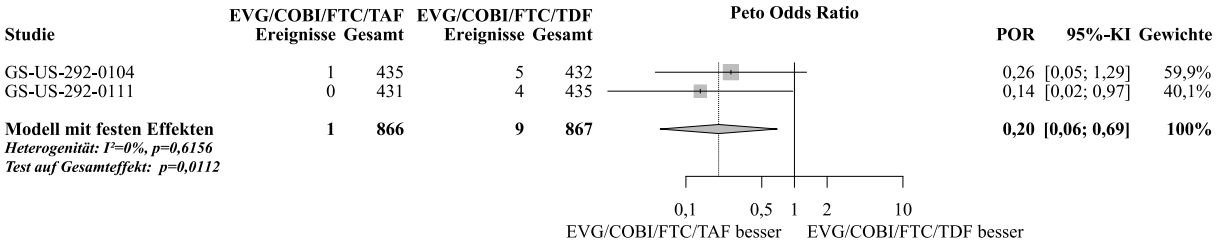


Abbildung 72: Meta-Analyse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 96)

Die Meta-Analyse zu **Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,6156; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,20 [0,06; 0,69], p=0,0112). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 73) bzw. RR (siehe Abbildung 74).

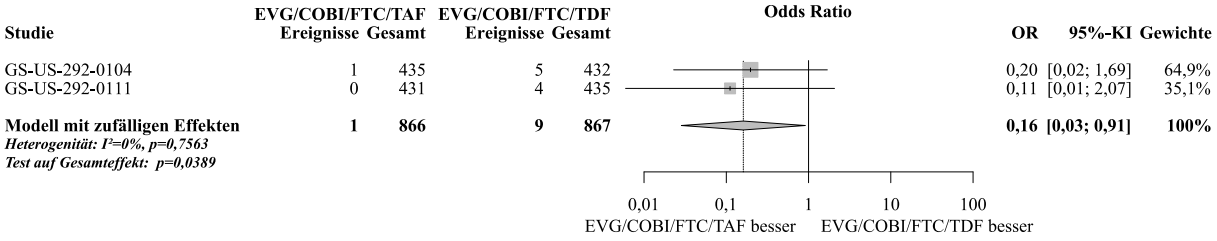


Abbildung 73: Meta-Analyse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

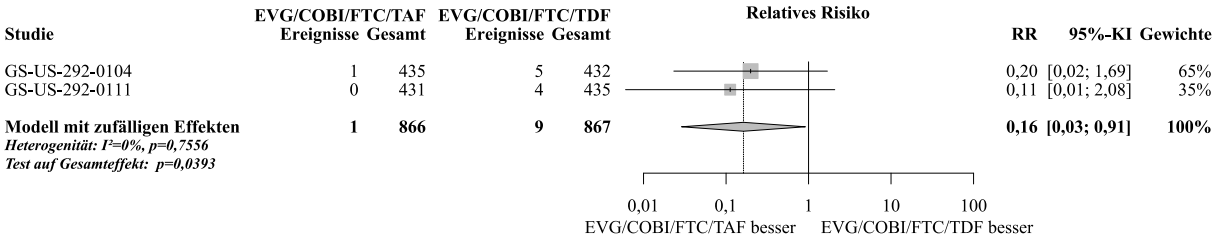


Abbildung 74: Meta-Analyse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Augenerkrankungen (SOC)

Woche 48

Da lediglich in Studie G292-0102 in mindestens einem Behandlungsarm ≤1% Ereignisse auftraten, wird in diesem Fall das OR als primärer Schätzer herangezogen.

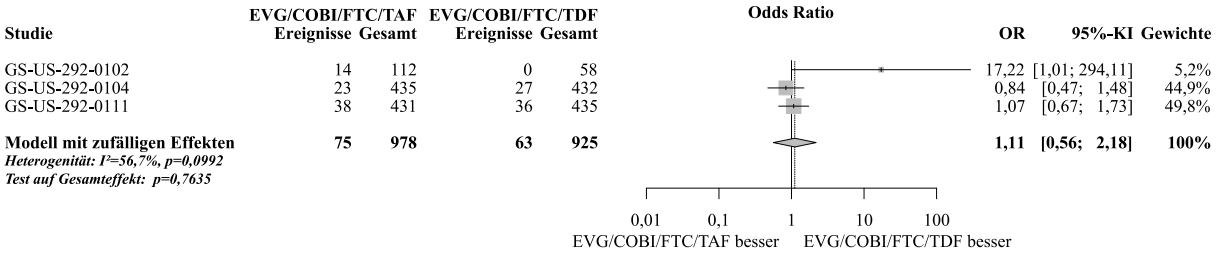


Abbildung 75: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **Augenerkrankungen (SOC)** zeigt – bei heterogener Datenlage (p=0,0992; I^2=56,7%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,11 [0,56; 2,18], p=0,7635). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 76).

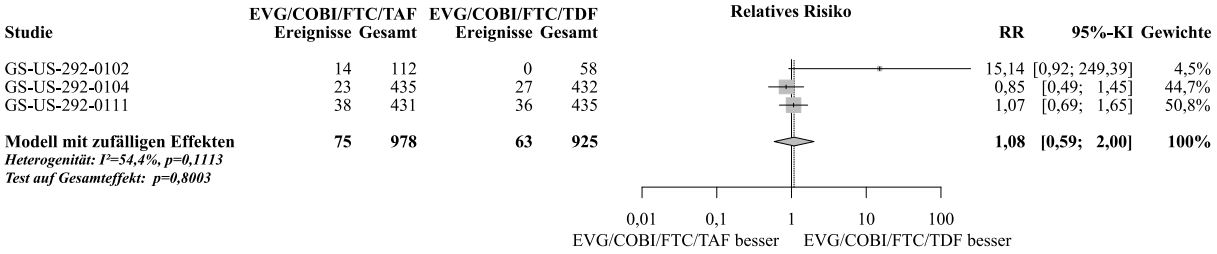


Abbildung 76: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Die Heterogenität scheint augenscheinlich durch die Studie G292-0102 getrieben zu sein, in der nicht nur unüblich viele Ereignisse im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm (12,5% in Studie G292-0102 vs. 5,3% bzw. 8,8% in den Studien G292-0104 und G292-0111) sondern auch unüblich wenig Ereignisse im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm (0% in Studie G292-0102 vs. 6,3% bzw. 8,3% in Studien G292-0104 und G292-0111) auftraten. Schließt man Studie G292-0102 aus der Meta-Analyse aus (siehe Abbildung 77), besteht Homogenität (p=0,5164; I^2=0%) und es zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,97 [0,67; 1,40], p=0,8653).

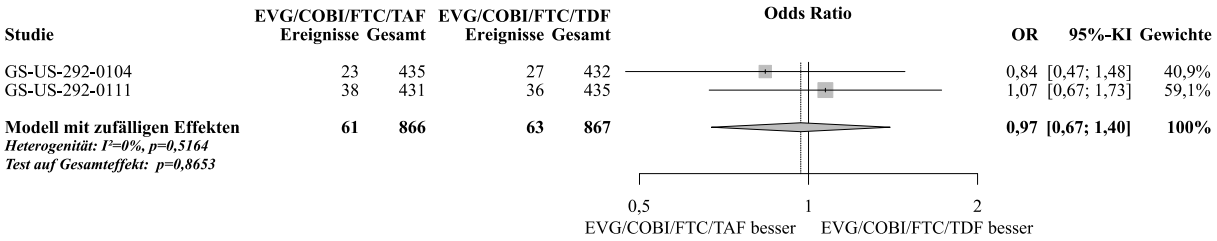


Abbildung 77: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, Ausschluss von Studie G292-0102)

Woche 96

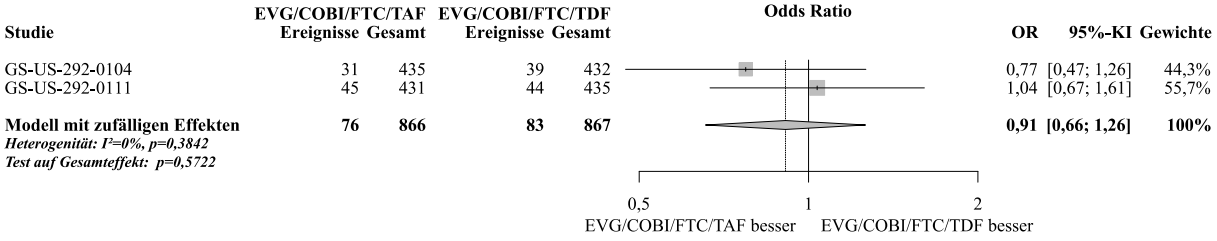


Abbildung 78: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Die Meta-Analyse zu **Augenerkrankungen (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,3842; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen

(OR [95%-KI]: 0,91 [0,66; 1,26], p=0,5722). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 79).

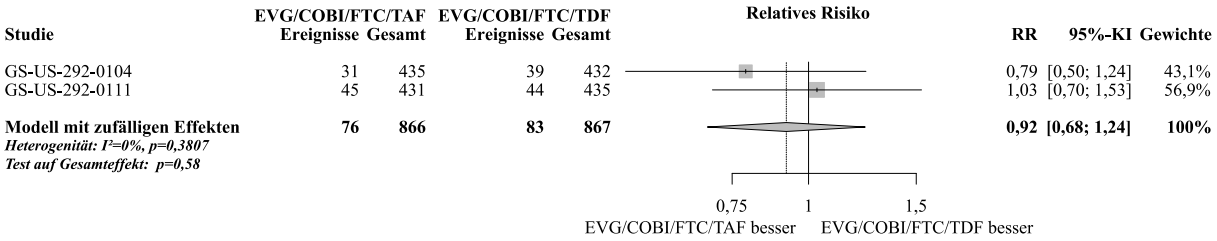


Abbildung 79: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96)

Knochenfrakturen (HLGT)

Woche 48

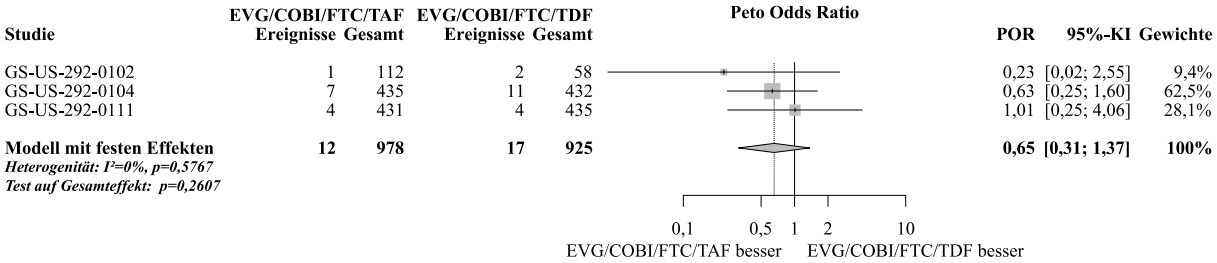


Abbildung 80: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **Knochenfrakturen (HLGT)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5767; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,65 [0,31; 1,37], p=0,2607). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 81) bzw. RR (siehe Abbildung 82).

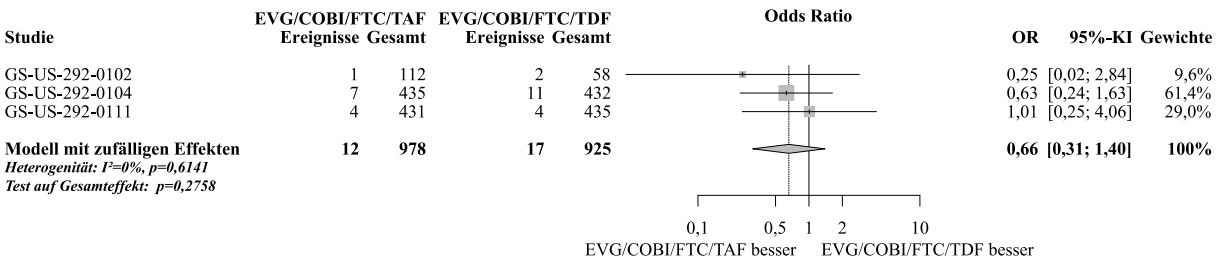


Abbildung 81: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

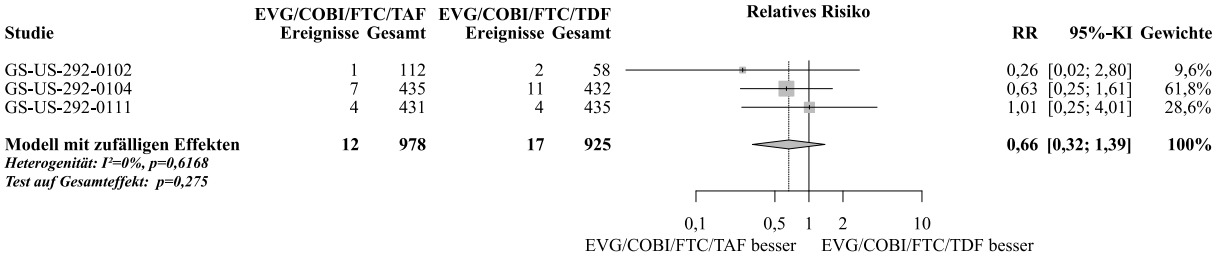


Abbildung 82: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Woche 96

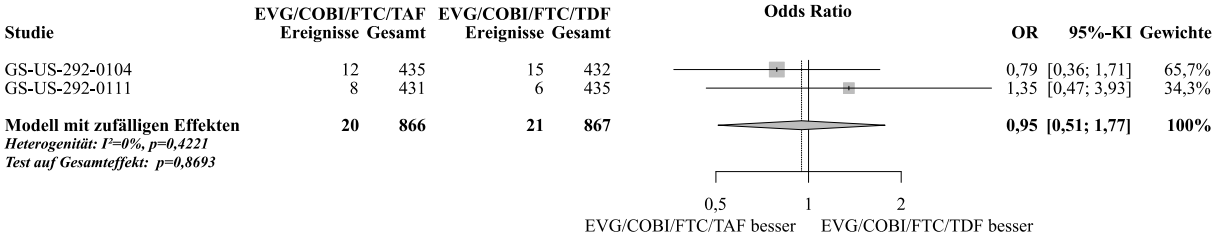


Abbildung 83: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Die Meta-Analyse zu **Knochenfrakturen (HLGT)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,4221; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,95 [0,51; 1,77], p=0,8693). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 84).

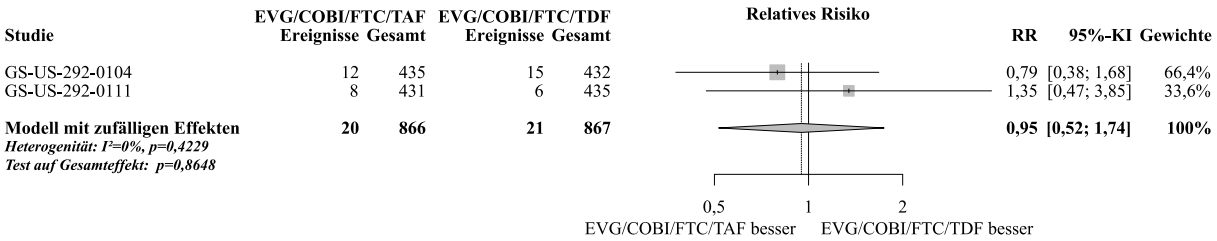


Abbildung 84: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96)

Osteopenie (PT)

Woche 48

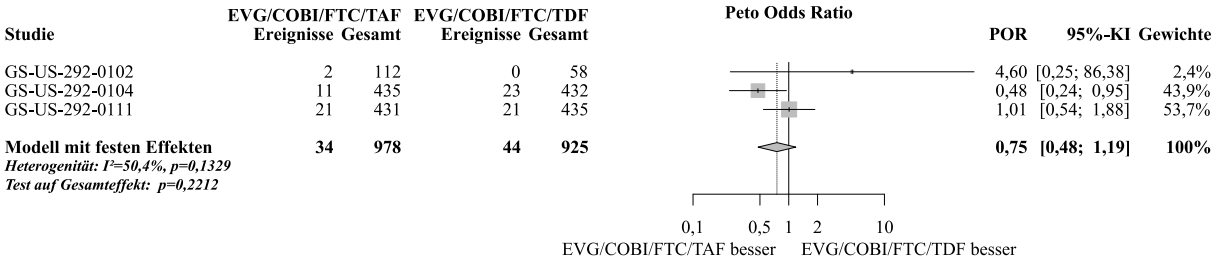


Abbildung 85: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **Osteopenie (PT)** zeigt – bei heterogener Datenlage (p=0,1329; I^2=50,4%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,75 [0,48; 1,19], p=0,2212). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 86) bzw. des RR (siehe Abbildung 87). Unter Ausschluss der Studie G292-0102 steigt die Heterogenität weiter an (p=0,1113; I^2=60,6%).

Die Effektschätzer der drei Einzelstudien zeigen inkonsistente Ergebnisse. Das Gesamtgewicht der beiden Studien, deren Effektschätzer in die gleiche Richtung zeigen, liegt im REM bei <80%. Ein aussagekräftiger Gesamtschätzer aus der Meta-Analyse aller drei Studien kann hier somit nicht herangezogen werden. Der indirekte Vergleich wird dennoch aus Vollständigkeitsgründen durchgeführt.

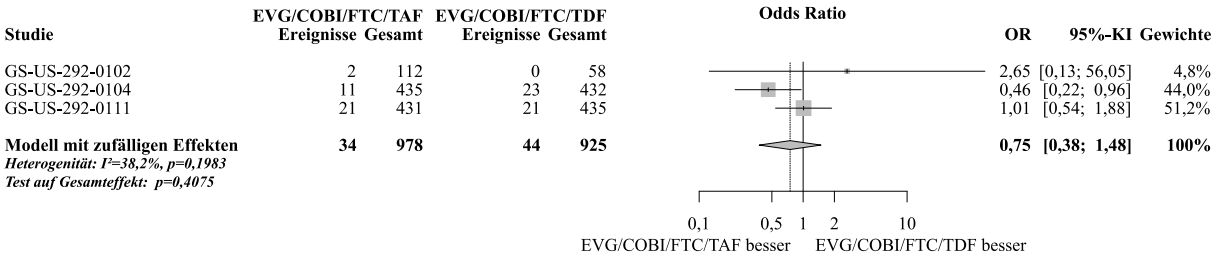


Abbildung 86: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

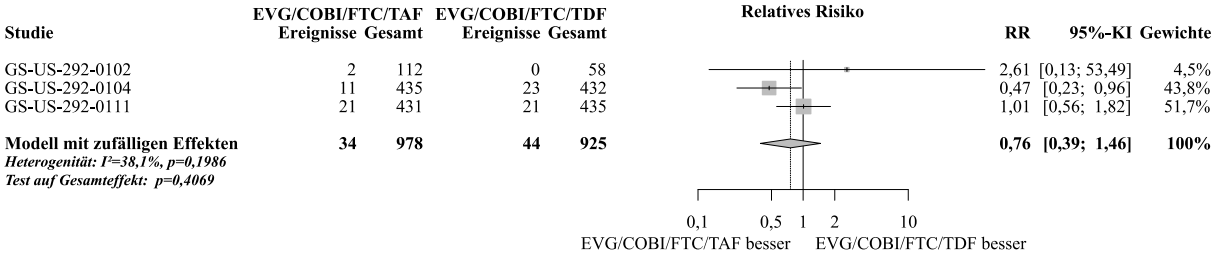


Abbildung 87: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Woche 96

Zwar traten in keiner Studie zum zbAM in mindestens einem Behandlungsarm ≤1% Ereignisse auf, da dies jedoch bei den Studien zur zVT der Fall war und der indirekte Vergleich entsprechend für das POR berechnet wird, wird dies hier ebenfalls dargestellt.

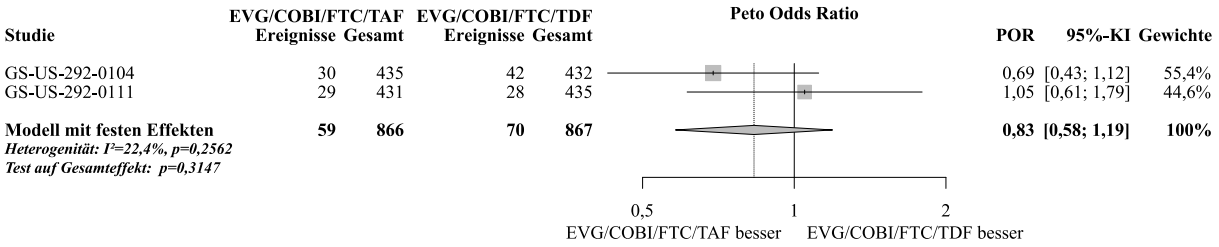


Abbildung 88: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 96)

Die Meta-Analyse zu **Osteopenie (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2562; I^2=22,4%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,83 [0,58; 1,19], p=0,3147). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 89) bzw. RR (siehe Abbildung 90).

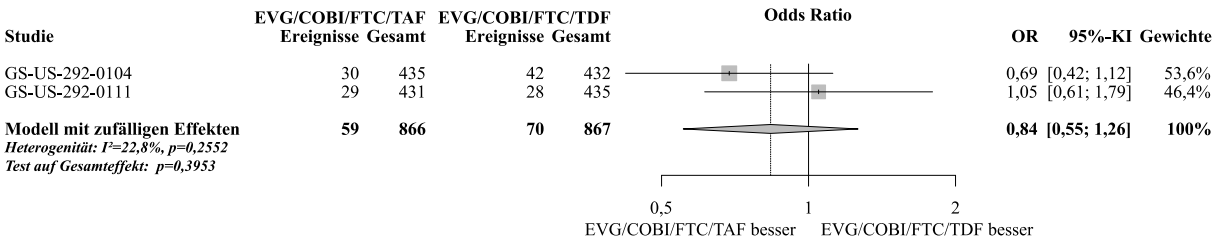


Abbildung 89: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

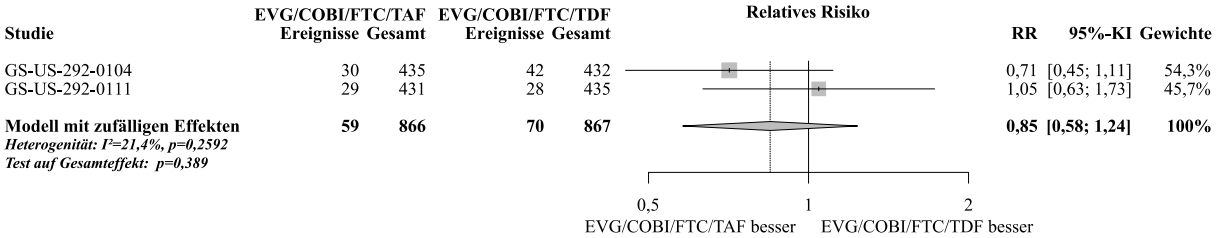


Abbildung 90: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96)

Osteoporose (PT)

Woche 48

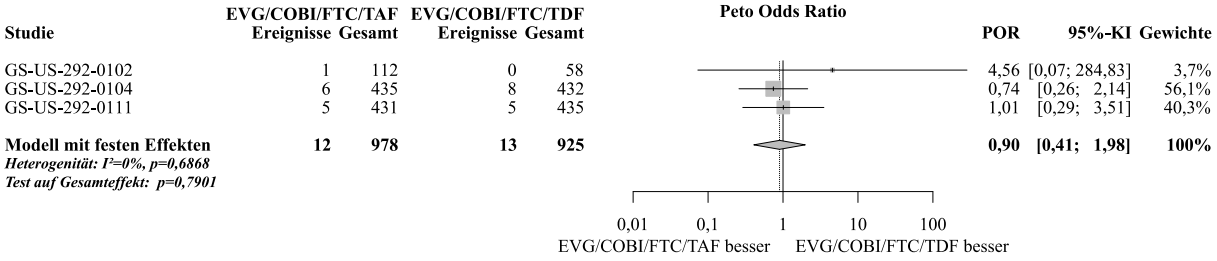


Abbildung 91: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **Osteoporose (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,6868; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,90 [0,41; 1,98], p=0,7901). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 92) bzw. RR (siehe Abbildung 93).

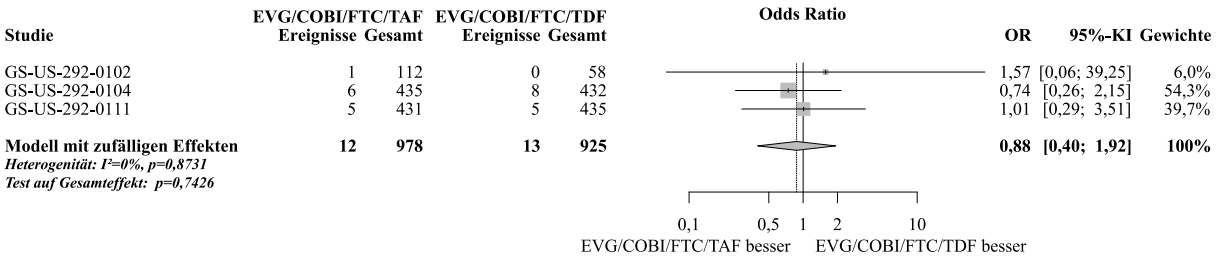


Abbildung 92: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

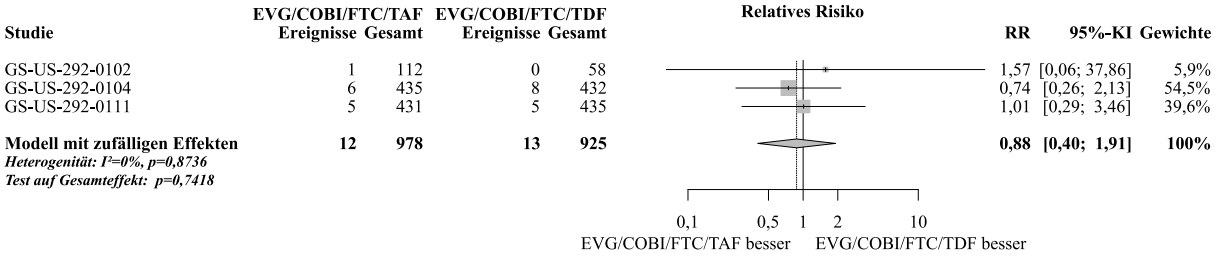


Abbildung 93: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Woche 96

Zwar traten in keiner Studie zum zbAM in mindestens einem Behandlungsarm ≤1% Ereignisse auf, da dies jedoch bei den Studien zur zVT der Fall war und der indirekte Vergleich entsprechend für das POR berechnet wird, wird dies hier ebenfalls dargestellt.

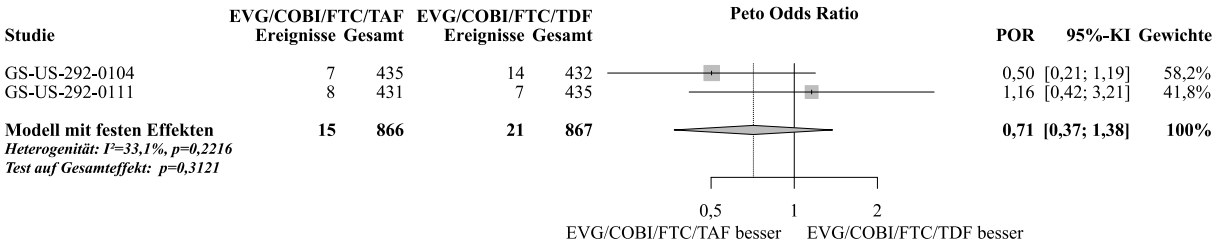


Abbildung 94: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 96)

Die Meta-Analyse zu **Osteoporose (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2216; I^2=33,1%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,71 [0,37; 1,38], p=0,3121). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 95) bzw. RR (siehe Abbildung 96).

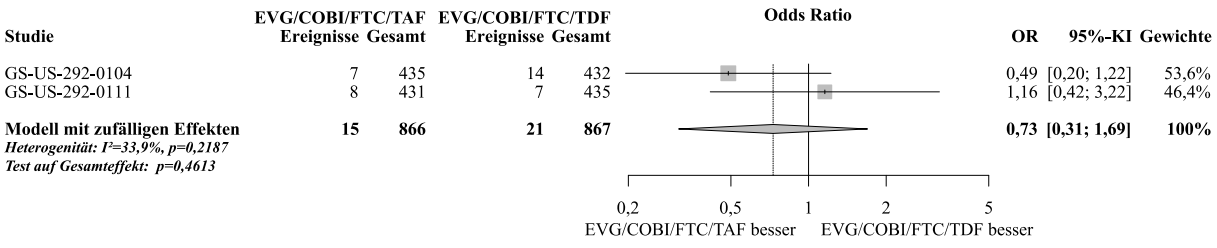


Abbildung 95: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

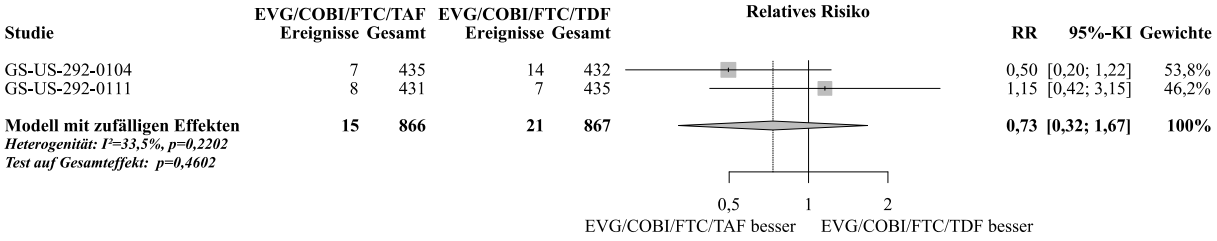


Abbildung 96: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96)

AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)

Woche 48

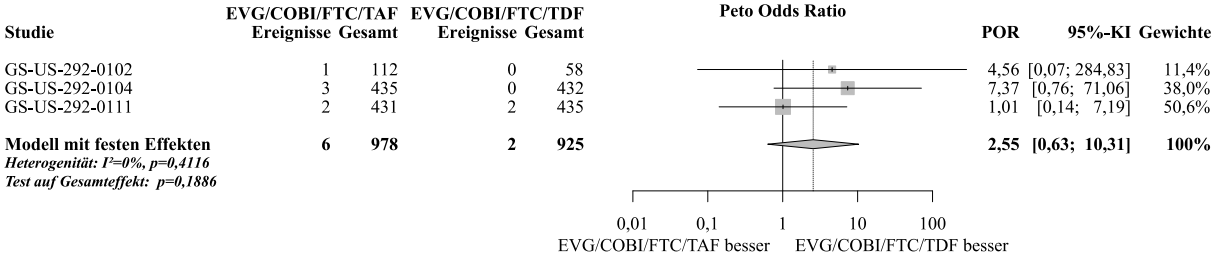


Abbildung 97: Meta-Analyse für AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **AIDS-definierenden Ereignissen (CDC Klasse C)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,4116; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 2,55 [0,63; 10,31], p=0,1886). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 98) bzw. RR (siehe Abbildung 99).

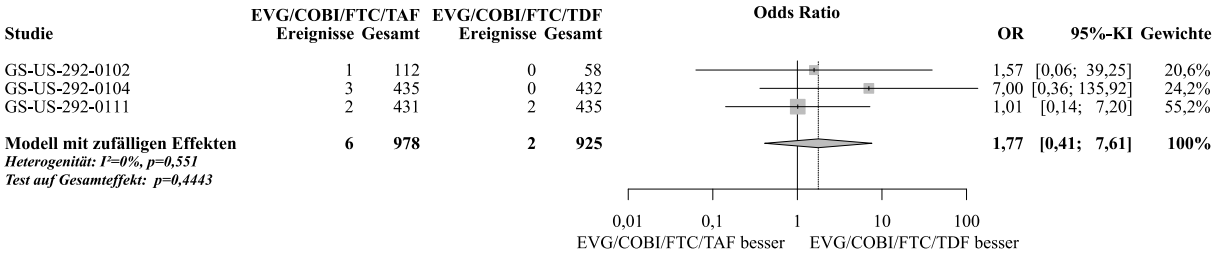


Abbildung 98: Meta-Analyse für AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

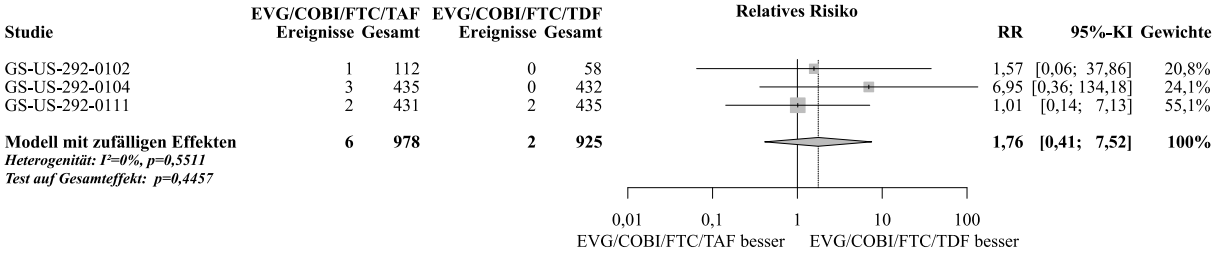


Abbildung 99: Meta-Analyse für AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Woche 96

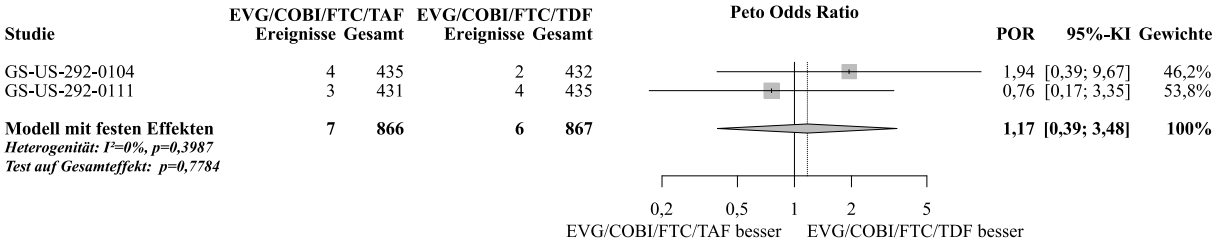


Abbildung 100: Meta-Analyse für AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 96)

Die Meta-Analyse zu **AIDS-definierenden Ereignissen (CDC Klasse C)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,3987; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,17 [0,39; 3,48], p=0,7784). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 101) bzw. RR (siehe Abbildung 102).

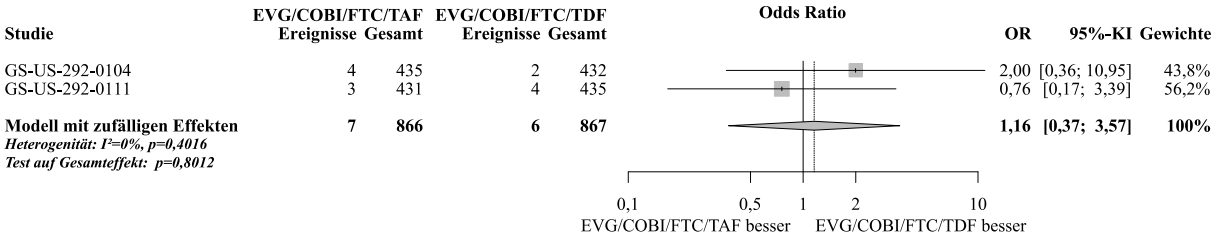


Abbildung 101: Meta-Analyse für AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

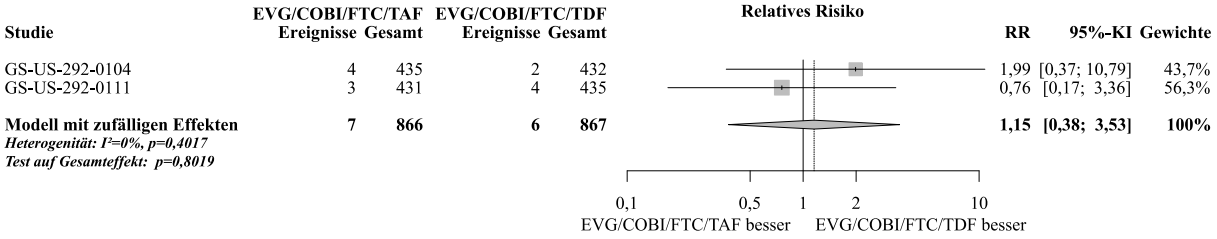


Abbildung 102: Meta-Analyse für AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 96)

Da keine direkte Evidenz zur Verfügung steht, ist eine Konsistenzprüfung nicht möglich.

Meta-Analyse zu Studien mit der zVT

Woche 48

Mortalität

Da in Studie G236-0104 keine Todesfälle auftraten, wird für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse durchgeführt.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

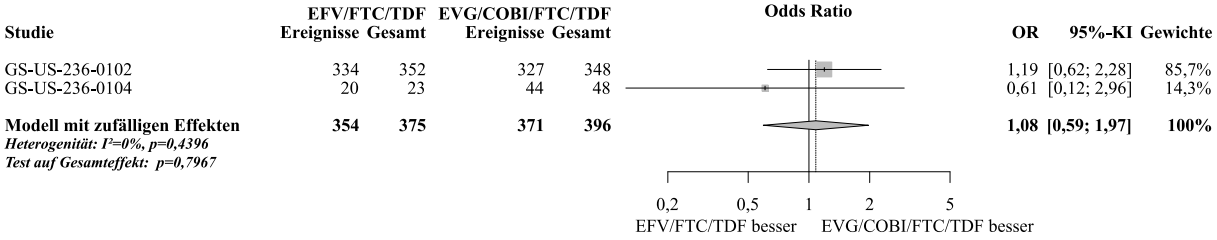


Abbildung 103: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu der **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,4396; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,08 [0,59; 1,97], p=0,7967). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 104).

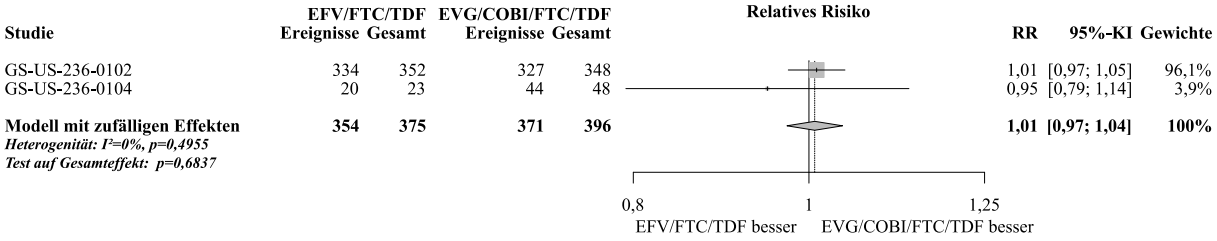


Abbildung 104: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

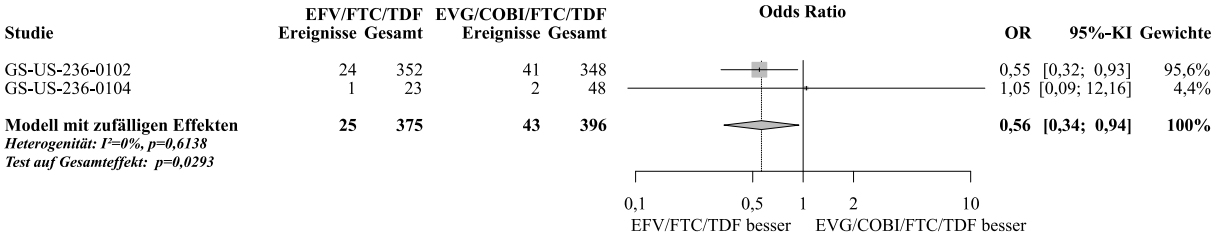


Abbildung 105: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,6138; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TDF (OR [95%-KI]: 0,56 [0,34; 0,94], p=0,0293). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 106).

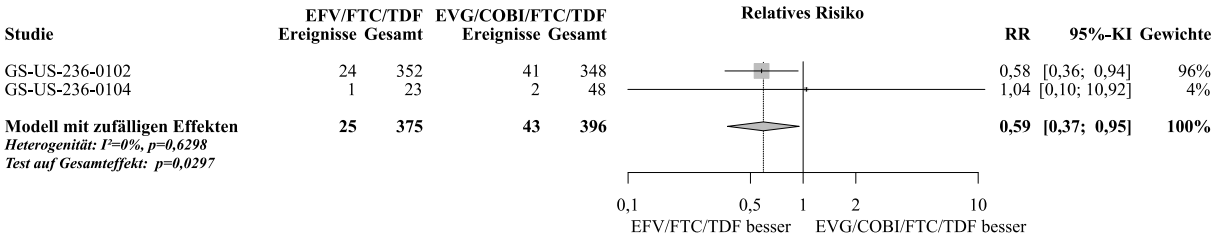


Abbildung 106: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

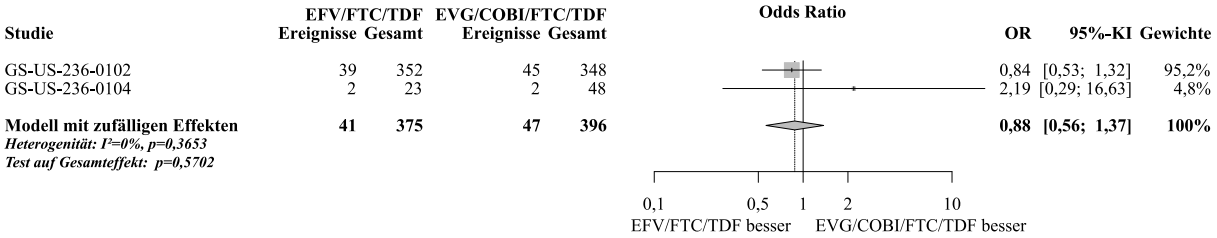


Abbildung 107: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **unerwünschten Ereignissen Grad 3-4** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,3653; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,88 [0,56; 1,37], p=0,5702). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 108).

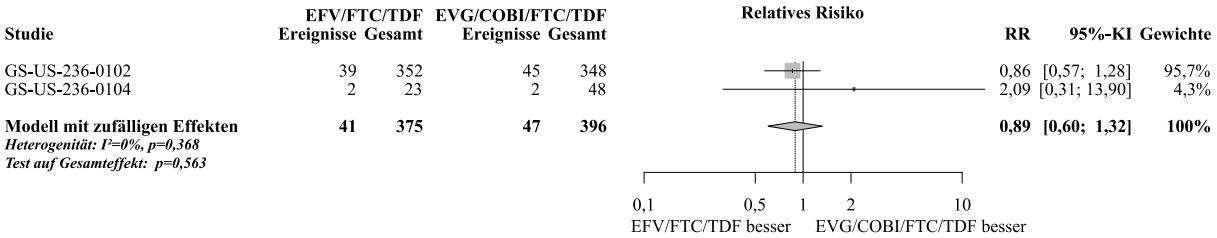


Abbildung 108: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

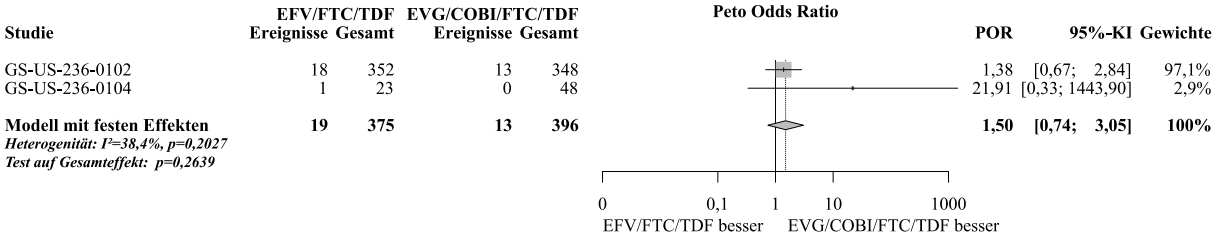


Abbildung 109: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2027; I^2=38,4%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,50 [0,74; 3,05], p=0,2639). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 110) bzw. RR (siehe Abbildung 111).

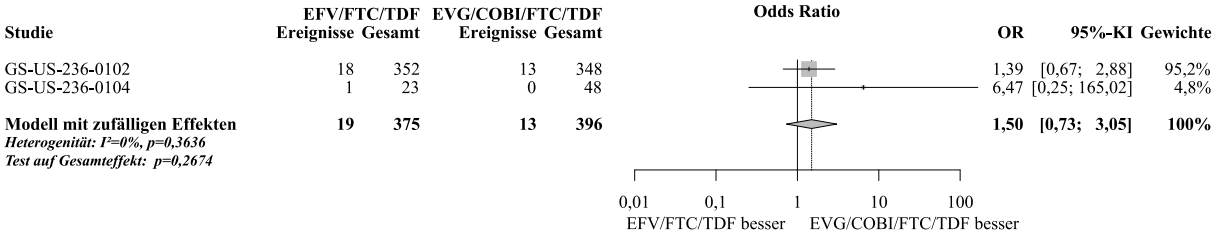


Abbildung 110: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

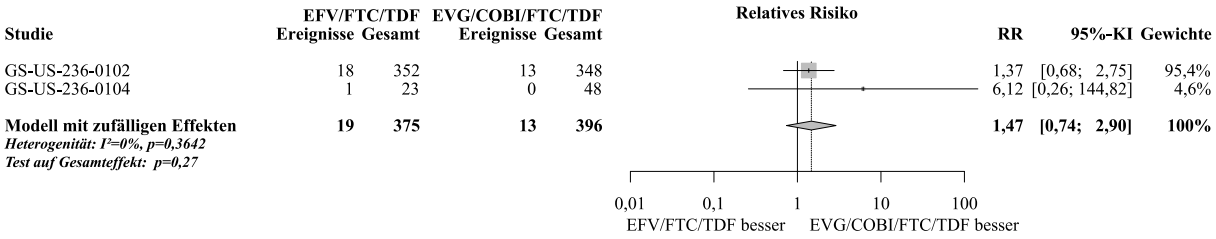


Abbildung 111: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

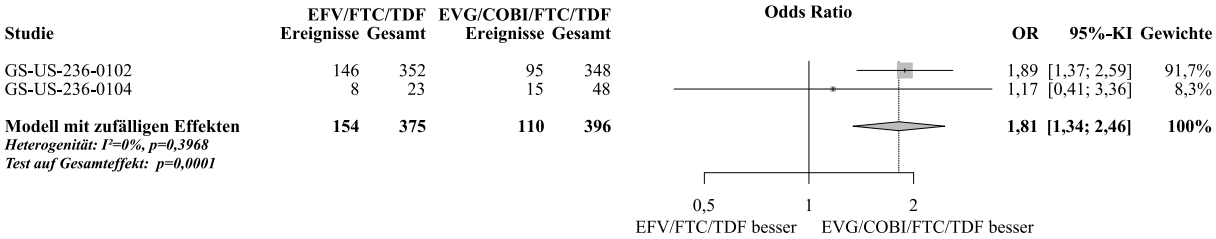


Abbildung 112: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,3968; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF (OR [95%-KI]: 1,81 [1,34; 2,46], p=0,0001). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 113).

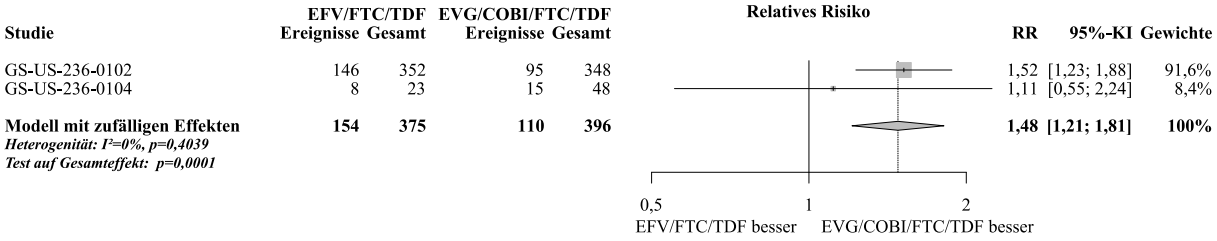


Abbildung 113: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

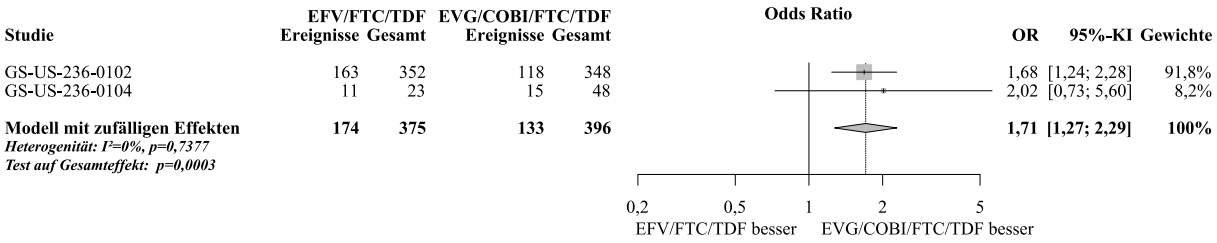


Abbildung 114: Meta-Analyse für psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **psychiatrische Erkrankungen (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7377; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF (OR [95%-KI]: 1,71 [1,27; 2,29], p=0,0003). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 115).

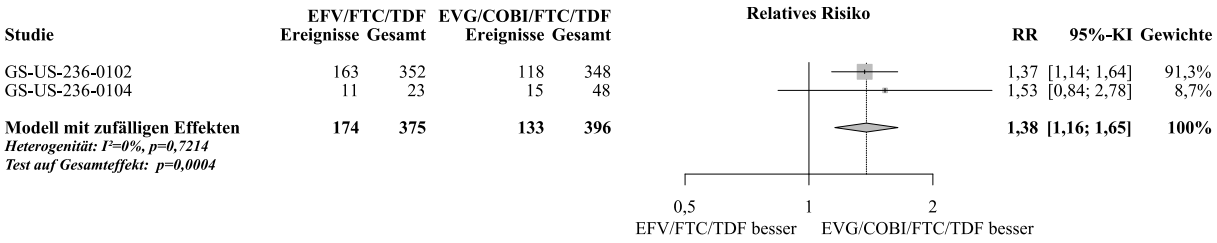


Abbildung 115: Meta-Analyse für psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

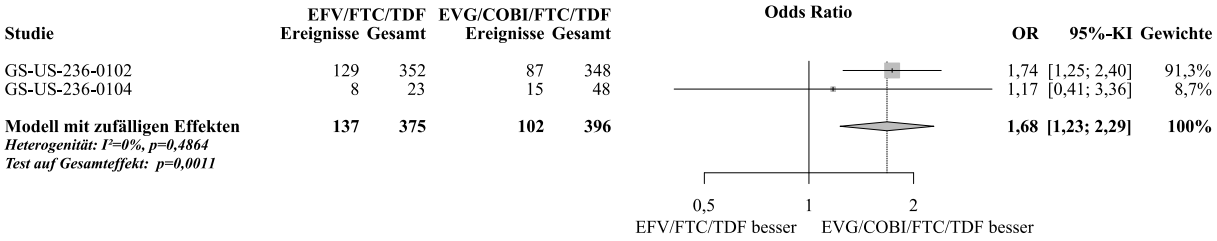


Abbildung 116: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,4864; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TDF (OR [95%-KI]: 1,68 [1,23; 2,29], p=0,0011). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 117).

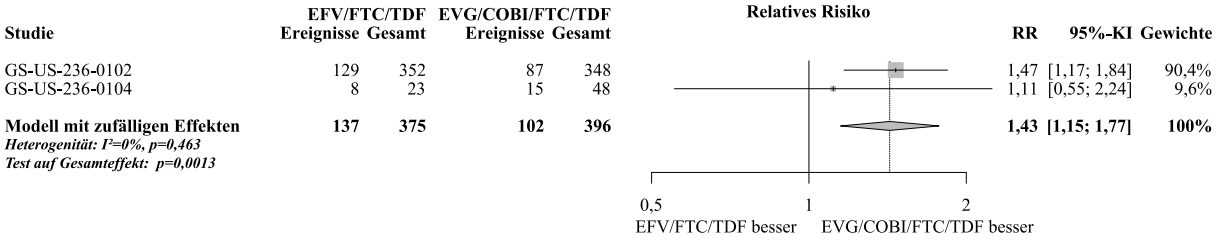


Abbildung 117: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)

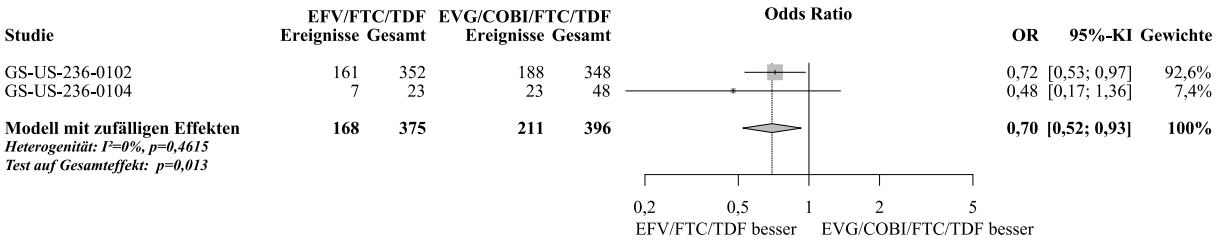


Abbildung 118: Meta-Analyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **gastrointestinale Erkrankungen (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,4615; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TDF (OR [95%-KI]: 0,70 [0,52; 0,93],

p=0,0130). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 119).

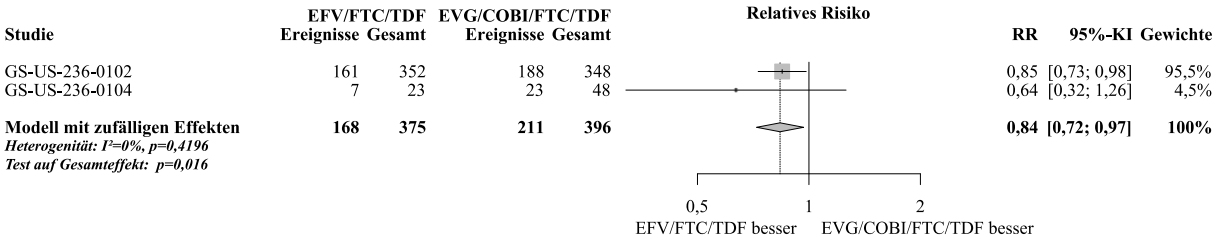


Abbildung 119: Meta-Analyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

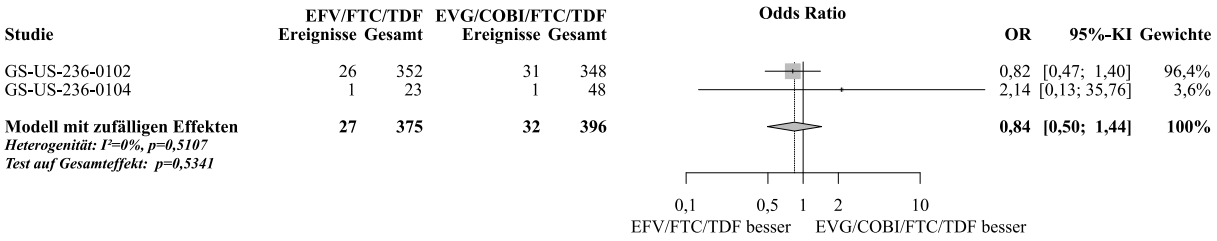


Abbildung 120: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5107; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,84 [0,50; 1,44], p=0,5341). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 121).

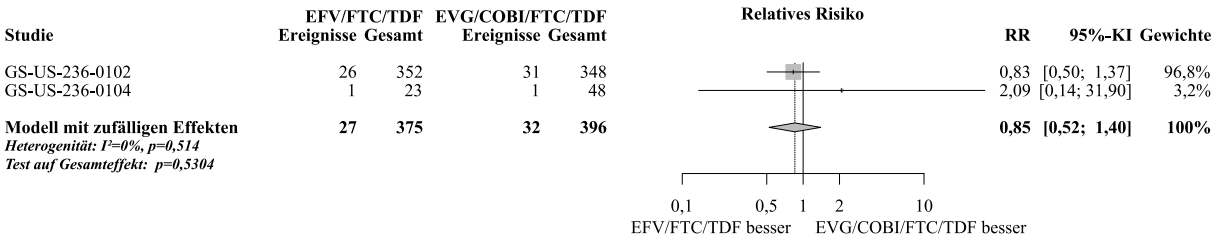


Abbildung 121: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)

Da in Studie G236-0104 keine Fälle von Nierenversagen und –funktionsstörung (HLT) aufgetreten sind, wird hier keine Meta-Analyse durchgeführt.

Augenerkrankungen (SOC)

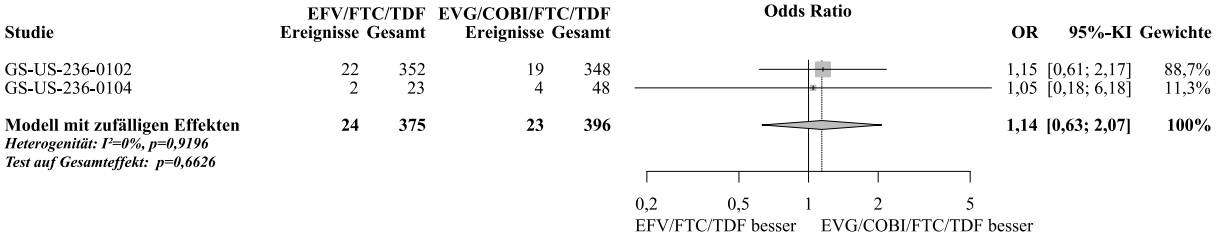


Abbildung 122: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **Augenerkrankungen (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,9196; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,14 [0,63; 2,07], p=0,6626). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 123).

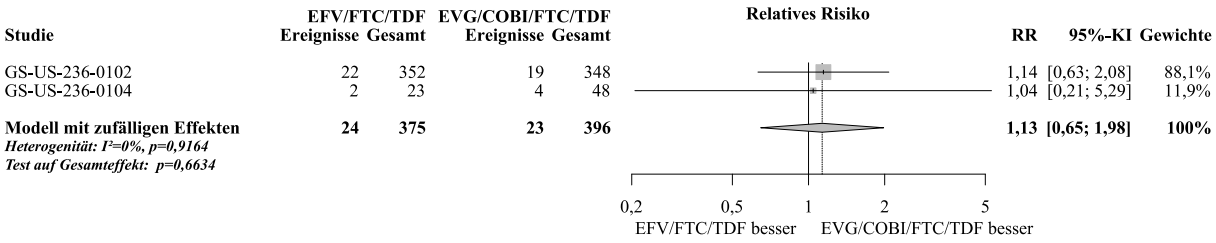


Abbildung 123: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Knochenfrakturen (HLGT)

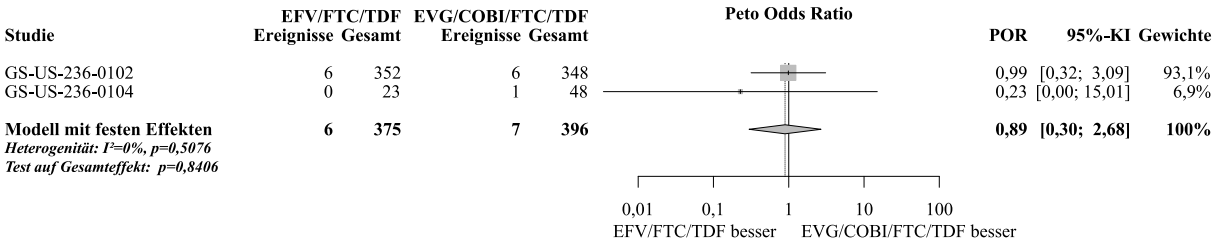


Abbildung 124: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **Knochenfrakturen (HLGT)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5076; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,89 [0,30; 2,68], p=0,8406). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 125) bzw. RR (siehe Abbildung 126).

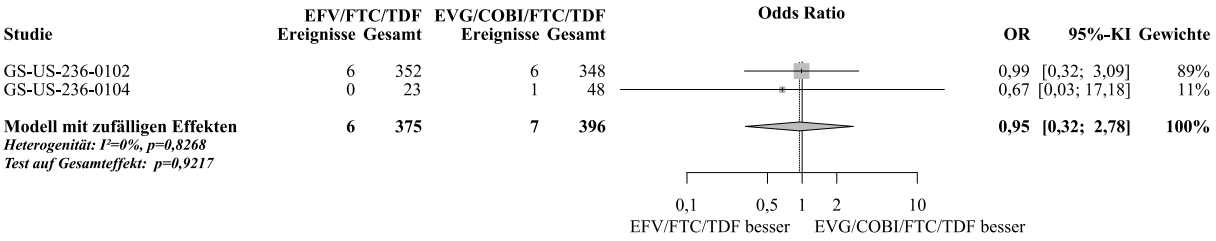


Abbildung 125: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

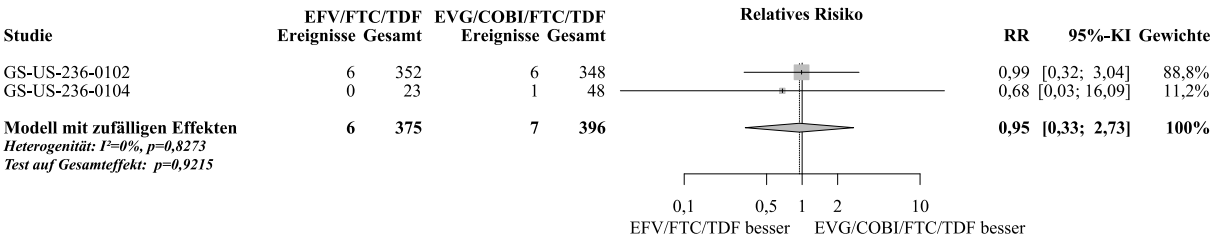


Abbildung 126: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Osteopenie (PT)

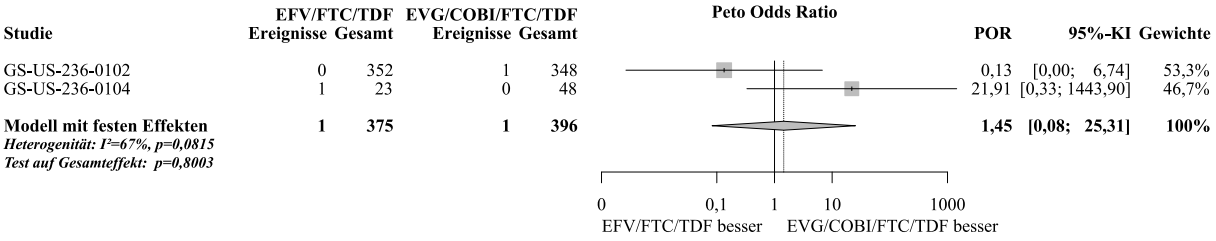


Abbildung 127: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48)

Die Meta-Analyse zu **Osteopenie (PT)** zeigt – bei heterogener Datenlage (p=0,0815; I^2=67%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,45 [0,08; 25,31], p=0,8003). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 128) bzw. RR (siehe Abbildung 129). Da sich schon in der Meta-Analyse zum zbAM statistische Heterogenität zeigte, die nicht gelöst werden konnte, und

entsprechend kein aussagekräftiger Effektschätzer aus dem indirekten Vergleich berechnet werden kann, wird hier auf die Einzelbetrachtung der Studie G236-0102 verzichtet.

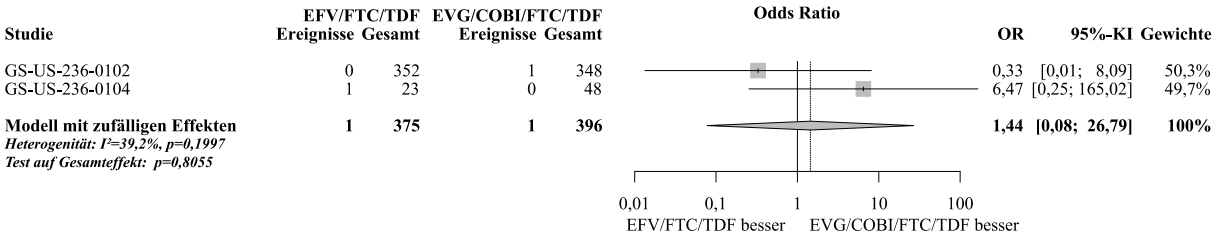


Abbildung 128: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

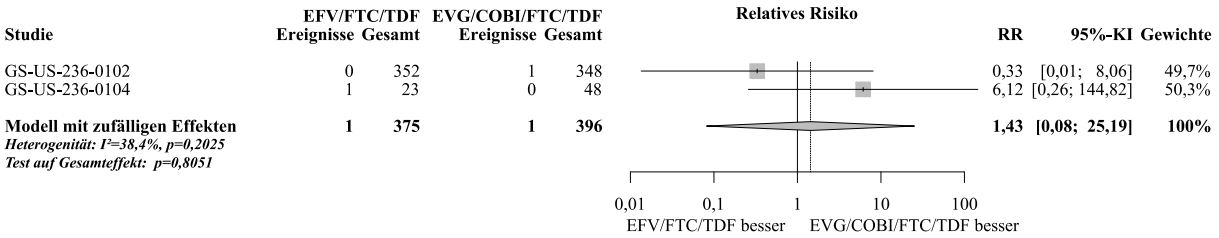


Abbildung 129: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Osteoporose (PT)

Da in Studie G236-0104 keine Osteoporosen (PT) aufgetreten sind, wird hier keine Meta-Analyse durchgeführt.

AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)

Da in Studie G236-0104 keine AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) aufgetreten sind, wird für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse durchgeführt.

Woche 96

Da für die Studien mit der zVT nur eine Studie mit einem Auswertungszeitpunkt zu Woche 96 vorliegt, wird für diesen Auswertungszeitpunkt keine Meta-Analyse zu den Studien mit der zVT durchgeführt

Da keine direkte Evidenz zur Verfügung steht, ist eine Konsistenzprüfung nicht möglich.

Indirekter Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (Woche 48)

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den indirekten Vergleich zu unerwünschten Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Endpunkt	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Mortalität	POR: 0,67 [0,12; 3,88], 0,6567 0,67 [0,11; 4,15], 0,6701 0,67 [0,11; 4,13], 0,6701	POR: 1,93 [0,20; 18,61], 0,5698 1,98 [0,18; 21,97], 0,5769 1,98 [0,18; 21,71], 0,5771	POR: 0,35 [0,02; 6,12], 0,4706 0,34 [0,02; 6,92], 0,4827 0,34 [0,02; 6,88], 0,4828
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,96 [0,71; 1,31], 0,7963 1,00 [0,97; 1,03], 0,8281	1,08 [0,59; 1,97], 0,7967 1,01 [0,97; 1,04], 0,6837	0,89 [0,45; 1,74], 0,7286 0,99 [0,95; 1,04], 0,6506
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	1,24 [0,87; 1,75], 0,2301 1,22 [0,88; 1,68], 0,2317	0,56 [0,34; 0,94], 0,0293 0,59 [0,37; 0,95], 0,0297	2,19 [1,18; 4,09], 0,0132 2,05 [1,16; 3,64], 0,0135
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	1,09 [0,60; 2,00], 0,7762 1,08 [0,62; 1,89], 0,7768	0,88 [0,56; 1,37], 0,5702 0,89 [0,60; 1,32], 0,5630	1,24 [0,59; 2,64], 0,5718[a] 1,22 [0,62; 2,41], 0,5719[a]
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	POR: 0,83 [0,38; 1,84], 0,6474 0,73 [0,31; 1,70], 0,4645 0,73 [0,32; 1,69], 0,4632	POR: 1,50 [0,74; 3,05], 0,2639 1,50 [0,73; 3,05], 0,2674 1,47 [0,74; 2,90], 0,2700	POR: 0,55 [0,19; 1,61], 0,2779 0,49 [0,16; 1,47], 0,2030 0,50 [0,17; 1,47], 0,2059
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	1,12 [0,90; 1,38], 0,3145 1,09 [0,92; 1,28], 0,3157	1,81 [1,34; 2,46], 0,0001 1,48 [1,21; 1,81], 0,0001	0,61 [0,42; 0,89], 0,0100 0,73 [0,57; 0,95], 0,0191
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	0,92 [0,73; 1,15], 0,4571 0,93 [0,78; 1,12], 0,4503	1,71 [1,27; 2,29], 0,0003 1,38 [1,16; 1,65], 0,0004	0,54 [0,37; 0,78], 0,0010 0,68 [0,52; 0,87], 0,0025
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes (SOC)	1,01 [0,81; 1,25], 0,9500 1,00 [0,85; 1,19], 0,9534	1,68 [1,23; 2,29], 0,0011 1,43 [1,15; 1,77], 0,0013	0,60 [0,41; 0,88], 0,0085 0,70 [0,54; 0,92], 0,0116
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)	0,91 [0,71; 1,18], 0,4932 0,95 [0,83; 1,09], 0,4836	0,70 [0,52; 0,93], 0,0130 0,84 [0,72; 0,97], 0,0160	1,31 [0,89; 1,93], 0,1640[a] 1,14 [0,93; 1,39], 0,1976[a]

Endpunkt	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)			
Unter Einschluss von Studie G292-0102 (signifikante Heterogenität)	0,83 [0,41; 1,70], 0,6103 0,83 [0,43; 1,60], 0,5755	0,84 [0,50; 1,44], 0,5341 0,85 [0,52; 1,40], 0,5304	0,98 [0,40; 2,40], 0,9701 0,97 [0,43; 2,20], 0,9418
Unter Ausschluss von Studie G292-0102 (keine signifikante Heterogenität)	0,66 [0,44; 1,00], 0,0523 0,68 [0,47; 0,99], 0,0464	0,84 [0,50; 1,44], 0,5341 0,85 [0,52; 1,40], 0,5304	0,79 [0,40; 1,54], 0,4836 0,80 [0,43; 1,48], 0,4728
Nierenversagen und –funktions-störungen (HLT)	POR: 0,30 [0,08; 1,12], 0,0740 0,33 [0,07; 1,53], 0,1563 0,33 [0,07; 1,54], 0,1578	POR: 0,30 [0,05; 1,72], 0,1744 0,25 [0,03; 2,20], 0,2095 0,25 [0,03; 2,20], 0,2102	POR: 1,02 [0,11; 9,16], 0,9868 1,33 [0,09; 19,57], 0,8340 1,33 [0,09; 19,34], 0,8328
Augen-erkrankungen (SOC)			
Unter Einschluss von Studie G292-0102 (signifikante Heterogenität)	1,11 [0,56; 2,18], 0,7635 1,08 [0,59; 2,00], 0,8003	1,14 [0,63; 2,07], 0,6626 1,13 [0,65; 1,98], 0,6634	0,97 [0,39; 2,39], 0,9503 0,96 [0,42; 2,19], 0,9154
Unter Ausschluss von Studie G292-0102 (keine signifikante Heterogenität)	0,97 [0,67; 1,40], 0,8653 0,97 [0,69; 1,37], 0,8729	1,14 [0,63; 2,07], 0,6626 1,13 [0,65; 1,98], 0,6634	0,85 [0,42; 1,71], 0,6451 0,86 [0,45; 1,65], 0,6491
Knochenfrakturen (HLGT)	POR: 0,65 [0,31; 1,37], 0,2607 0,66 [0,31; 1,40], 0,2758 0,66 [0,32; 1,39], 0,2750	POR: 0,89 [0,30; 2,68], 0,8406 0,95 [0,32; 2,78], 0,9217 0,95 [0,33; 2,73], 0,9215	POR: 0,73 [0,19; 2,76], 0,6461 0,70 [0,19; 2,58], 0,5876 0,70 [0,19; 2,54], 0,5866
Osteopenie (PT)	POR: 0,75 [0,48; 1,19], 0,2212 0,75 [0,38; 1,48], 0,4075 0,76 [0,39; 1,46], 0,4069	POR: 1,45 [0,08; 25,31], 0,8003 1,44 [0,08; 26,79], 0,8055 1,43 [0,08; 25,19], 0,8051	POR: 0,52 [0,03; 9,44], 0,6588[a] 0,52 [0,03; 10,42], 0,6682[a] 0,53 [0,03; 9,99], 0,6701[a]
Osteoporose (PT)	POR: 0,90 [0,41; 1,98], 0,7901 0,88 [0,40; 1,92], 0,7426 0,88 [0,40; 1,91], 0,7418	POR: 0,13 [0,01; 2,14], 0,1546 0,20 [0,01; 4,11], 0,2943 0,20 [0,01; 4,10], 0,2949	POR: 6,73 [0,38; 120,46], 0,1950 4,46 [0,19; 103,02], 0,3508 4,44 [0,19; 101,57], 0,3507

Endpunkt	EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert	EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)	POR: 2,55 [0,63; 10,31], 0,1886 1,77 [0,41; 7,61], 0,4443 1,76 [0,41; 7,52], 0,4457	POR: 0,13 [0,01; 2,14], 0,1546 0,20 [0,01; 4,11], 0,2943 0,20 [0,01; 4,10], 0,2949	POR: 19,13 [0,86; 427,02], 0,0625 8,99 [0,31; 262,03], 0,2018 8,90 [0,31; 256,80], 0,2026

[a] aufgrund unerklärter Heterogenität in der Meta-Analyse zum zbAM und/oder der zVT ist das Ergebnis des indirekten Vergleichs nicht aussagekräftig und wird nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen. Der indirekte Vergleich für die Gesamtpopulation wurde nur aus Vollständigkeitsgründen dargestellt.

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, C=Cobicistat, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, EFV=Efavirenz, EMA=European Medicines Agency, EVG=Elvitegravir, EQ-5D-3L=EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen, F=Emtricitabin, HLGT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der indirekte Vergleich hinsichtlich **Mortalität** zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,35 [0,02; 6,12], p=0,4706). Auch hinsichtlich der **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** besteht im indirekten Vergleich zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,89 [0,45; 1,74], p=0,7286).

Allerdings besteht hinsichtlich **schwerwiegender unerwünschter Ereignisse** ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 2,19 [1,18; 4,09], p=0,0132). Betrachtet man hier schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die von den Prüfärzten als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurden[24], zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,67 [0,08; 5,77], p=0,7148).

Zu **Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse** besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,55 [0,19; 1,61], p=0,2779).

Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse von Interesse bestehen mehrere Vorteile einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF:

[24] Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die vom jeweiligen Prüfarzt als in Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehend beurteilt wurden, zeigten sich nur wenige Ereignisse und keine Unterschiede zwischen EVG/COBI/FTC/TAF und EFV/FTC/TDF: In den Studien G292-0102 und G236-0104 traten bis Woche 48 keine Therapie-assoziierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. In Studie G292-0104 traten bei drei (0,7%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und einem (0,2%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten, in Studie G292-0111 bei keinem EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und einem (0,2%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten und in Studie G236-0102 bei sieben (2,0%) EFV/FTC/TDF-Patienten und drei (0,9%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten Therapie-assoziierte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.

Bezüglich der **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,61 [0,42; 0,89], p=0,0100). Auch hinsichtlich **psychiatrischer Erkrankungen (SOC)** besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied ebenfalls zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,54 [0,37; 0,78], p=0,0010), wie auch für die **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)** (OR [95%-KI]: 0,60 [0,41; 0,88], p=0,0085).

Bezüglich **Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)** bestand statistische Heterogenität in der Meta-Analyse zum zbAM, die durch Ausschluss der Studie G292-0102 gelöst werden konnte. Der indirekte Vergleich wurde dennoch sowohl unter Ein- als auch Ausschluss der Studie durchgeführt. Weder unter Einschluss (OR [95%-KI]: 0,98 [0,40; 2,40], p=0,9701) noch unter Ausschluss (OR [95%-KI]: 0,79 [0,40; 1,54], p=0,4836) der Studie G292-0102 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen im indirekten Vergleich. Als für die Zusatznutzenableitung relevant wird die Analyse unter Ausschluss der Studie G292-0102 erachtet, da diese homogene Ergebnisse in der Meta-Analyse zum zbAM zeigte.

Auch die Meta-Analyse zu **Augenerkrankungen (SOC)** zeigte statistische Heterogenität bei den Studien zum zbAM, welche durch Ausschluss der Studie G292-0102 gelöst werden konnte. Der indirekte Vergleich wurde dennoch sowohl unter Ein- als auch Ausschluss der Studie durchgeführt. Weder unter Einschluss (OR [95%-KI]: 0,97 [0,39; 2,39], p=0,9503) noch unter Ausschluss (OR [95%-KI]: 0,85 [0,42; 1,71], p=0,6451) der Studie G292-0102 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen im indirekten Vergleich. Als für die Zusatznutzenableitung relevant wird die Analyse unter Ausschluss der Studie G292-0102 erachtet, da diese in der Gesamtpopulation homogene Ergebnisse in der Meta-Analyse zum zbAM zeigte.

Hinsichtlich **Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)**, **Knochenfrakturen (HLGT)** und **Osteoporose (PT)** zeigt der indirekte Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Zu den Endpunkten **unerwünschte Ereignisse Grad 3-4**, **gastrointestinale Erkrankungen (SOC)** und **Osteopenie (PT)** wurde zwar ein indirekter Vergleich durchgeführt, dies jedoch nur aus Vollständigkeitsgründen. Aufgrund unerklärter Heterogenität in der Meta-Analyse zum zbAM und/oder der zVT kann hier kein aussagekräftiges Ergebnis berechnet werden.

Der indirekte Vergleich zeigt hinsichtlich **AIDS-definierender Ereignisse (CDC Klasse C)** keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 19,13 [0,86; 427,02], p=0,0625). Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben stellen AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) im hier vorliegenden Kontext auch nach Auffassung der Zulassungsbehörden keinen aussagekräftigen Parameter zur Bewertung der Wirksamkeit einer Behandlung dar. Entsprechend werden die hier beschriebenen Ergebnisse nicht in der Zusatznutzenableitung berücksichtigt und auch keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt.

Indirekter Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (Woche 96)

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den indirekten Vergleich zu unerwünschten Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96)

Endpunkt	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Mortalität	POR: 0,67 [0,12; 3,88], 0,6567 0,67 [0,11; 4,15], 0,6701 0,67 [0,11; 4,13], 0,6701	POR: 1,93 [0,20; 18,61], 0,5698 1,98 [0,18; 21,97], 0,5769 1,98 [0,18; 21,71], 0,5771	POR: 0,35 [0,02; 6,12], 0,4706 0,34 [0,02; 6,92], 0,4827 0,34 [0,02; 6,88], 0,4828
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,73 [0,49; 1,10], 0,1295 0,98 [0,96; 1,01], 0,1470	1,12 [0,47; 2,66], 0,8041 1,00 [0,98; 1,03], 0,8041	0,66 [0,25; 1,71], 0,3881 0,98 [0,95; 1,01], 0,2471
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	1,13 [0,83; 1,53], 0,4340 1,12 [0,85; 1,47], 0,4330	0,54 [0,34; 0,85], 0,0083 0,58 [0,39; 0,87], 0,0087	2,09 [1,21; 3,64], 0,0086 1,91 [1,18; 3,12], 0,0090
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	1,07 [0,66; 1,74], 0,7877 1,06 [0,69; 1,63], 0,7864	0,80 [0,53; 1,20], 0,2733 0,83 [0,59; 1,16], 0,2737	1,34 [0,71; 2,53], 0,3642 1,28 [0,74; 2,23], 0,3726
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,50 [0,23; 1,07], 0,0723 0,50 [0,24; 1,07], 0,0726	1,42 [0,75; 2,70], 0,2782 1,40 [0,76; 2,55], 0,2788	0,35 [0,13; 0,94], 0,0380 0,36 [0,14; 0,94], 0,0377
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	1,04 [0,85; 1,29], 0,6886 1,03 [0,89; 1,20], 0,6843	1,74 [1,28; 2,36], 0,0004 1,40 [1,16; 1,70], 0,0005	0,60 [0,41; 0,87], 0,0073 0,73 [0,58; 0,94], 0,0125
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	0,91 [0,73; 1,12], 0,3641 0,93 [0,79; 1,09], 0,3695	1,57 [1,17; 2,12], 0,0030 1,28 [1,09; 1,51], 0,0032	0,58 [0,40; 0,83], 0,0032 0,73 [0,58; 0,91], 0,0059
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes (SOC)	1,02 [0,83; 1,27], 0,8240 1,02 [0,87; 1,18], 0,8385	1,53 [1,12; 2,09], 0,0070 1,31 [1,08; 1,59], 0,0073	0,67 [0,46; 0,98], 0,0370 0,78 [0,61; 0,99], 0,0455
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)	0,96 [0,79; 1,16], 0,6508 0,98 [0,90; 1,07], 0,6610	0,74 [0,55; 1,00], 0,0538 0,88 [0,77; 1,00], 0,0543	1,29 [0,90; 1,83], 0,1644 1,11 [0,95; 1,30], 0,1763
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	0,67 [0,48; 0,94], 0,0207 0,69 [0,51; 0,94], 0,0176	0,78 [0,48; 1,26], 0,3064 0,80 [0,52; 1,23], 0,3068	0,86 [0,48; 1,55], 0,6133 0,87 [0,51; 1,46], 0,5902
Nierenversagen und –funktions-störungen (HLT)	POR: 0,20 [0,06; 0,69], 0,0112 0,16 [0,03; 0,91], 0,0389 0,16 [0,03; 0,91], 0,0393	POR: 0,32 [0,09; 1,20], 0,0903 0,28 [0,06; 1,35], 0,1123 0,28 [0,06; 1,35], 0,1132	POR: 0,62 [0,10; 3,80], 0,6085 0,58 [0,06; 6,03], 0,6471 0,58 [0,06; 5,92], 0,6422

Endpunkt	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Augen-erkrankungen (SOC)	0,91 [0,66; 1,26], 0,5722 0,92 [0,68; 1,24], 0,5800	1,06 [0,62; 1,82], 0,8191 1,06 [0,65; 1,73], 0,8191	0,85 [0,46; 1,60], 0,6248 0,87 [0,49; 1,54], 0,6303
Knochenfrakturen (HLGT)	0,95 [0,51; 1,77], 0,8693 0,95 [0,52; 1,74], 0,8648	0,79 [0,31; 2,02], 0,6163 0,79 [0,32; 1,98], 0,6164	1,21 [0,39; 3,74], 0,7440 1,20 [0,40; 3,61], 0,7465
Osteopenie (PT)	POR: 0,83 [0,58; 1,19], 0,3147 0,84 [0,55; 1,26], 0,3953 0,85 [0,58; 1,24], 0,3890	POR: 0,13 [0,01; 2,14], 0,1546 0,20 [0,01; 4,11], 0,2943 0,20 [0,01; 4,10], 0,2949	POR: 6,24 [0,38; 102,24], 0,1996 4,25 [0,20; 91,44], 0,3550 4,28 [0,20; 90,99], 0,3510
Osteoporose (PT)	POR: 0,71 [0,37; 1,38], 0,3121 0,73 [0,31; 1,69], 0,4613 0,73 [0,32; 1,67], 0,4602	POR: 0,51 [0,05; 4,89], 0,5565 0,49 [0,04; 5,46], 0,5642 0,49 [0,05; 5,43], 0,5644	POR: 1,40 [0,13; 14,88], 0,7779 1,48 [0,12; 18,90], 0,7638 1,48 [0,12; 18,69], 0,7604
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)	POR: 1,17 [0,39; 3,48], 0,7784 1,16 [0,37; 3,57], 0,8012 1,15 [0,38; 3,53], 0,8019	POR: 0,13 [0,02; 0,95], 0,0438 0,11 [0,01; 2,02], 0,1369 0,11 [0,01; 2,03], 0,1379	POR: 8,82 [0,93; 83,39], 0,0576 10,64 [0,46; 244,68], 0,1393 10,50 [0,46; 239,10], 0,1402

[a] aufgrund unerklärter Heterogenität in der Meta-Analyse zum zbAM und/oder der zVT ist das Ergebnis des indirekten Vergleichs nicht aussagekräftig und wird nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen. Der indirekte Vergleich für die Gesamtpopulation wurde nur aus Vollständigkeitsgründen dargestellt.

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, C=Cobicistat, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, EFV=Efavirenz, EMA=European Medicines Agency, EVG=Elvitegravir, EQ-5D-3L=EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen, F=Emtricitabin, HLGT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der indirekte Vergleich hinsichtlich **Mortalität** zu Woche 96 zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,35 [0,02; 6,12], p=0,4706). Auch hinsichtlich der **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** besteht im indirekten Vergleich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,66 [0,25; 1,71], p=0,3881).

Allerdings besteht hinsichtlich **schwerwiegender unerwünschter Ereignisse** ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 2,09 [1,21; 3,64], p=0,0086). Betrachtet man hier schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die von den Prüfärzten als in Zusammenhang mit

der Studienmedikation stehend beurteilt wurden[25], zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,06 [0,15; 7,37], p=0,9533).

Zu **unerwünschten Ereignissen Grad 3-4** wurde der indirekte Vergleich aus Vollständigkeitsgründen durchgeführt, er wird jedoch nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen, da in der Meta-Analyse zum zbAM signifikante Heterogenität bestand, die nicht erklärt werden kann.

Zu **Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse** besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,35 [0,13; 0,94], p=0,0380).

Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse von Interesse bestehen, wie schon zu Woche 48, auch zu Woche 96 mehrere Vorteile einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF:

Bezüglich der **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,60 [0,41; 0,87], p=0,0073). Auch hinsichtlich **psychiatrischer Erkrankungen (SOC)** besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied ebenfalls zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,58 [0,40; 0,83], p=0,0032), wie auch für die **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)** (OR [95%-KI]: 0,67 [0,46; 0,98], p=0,0370).

Hinsichtlich **gastrointestinaler Erkrankungen (SOC), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT), Augenerkrankungen (SOC), Knochenfrakturen (HLGT), Osteopenie (PT)** und **Osteoporose (PT)** zeigt der indirekte Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Der indirekte Vergleich zeigt hinsichtlich **AIDS-definierender Ereignisse (CDC Klasse C)** keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 8,82 [0,93; 83,39], p=0,0576). Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben stellen AIDS-definierende Ereignisse im hier vorliegenden Kontext auch nach Auffassung der Zulassungsbehörden keinen aussagekräftigen Parameter zur Bewertung der Wirksamkeit einer Behandlung dar. Entsprechend werden die hier beschriebenen Ergebnisse nicht in der Zusatznutzenableitung berücksichtigt und auch keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt.

[25] Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die vom jeweiligen Prüfarzt als in Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehend beurteilt wurden, zeigten sich nur wenige Ereignisse und keine Unterschiede zwischen EVG/COBI/FTC/TAF und EFV/FTC/TDF: In Studie G292-0104 traten bis Woche 96 bei fünf (1,1%) EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und einem (0,2%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten, in Studie G292-0111 bei keinem EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten und einem (0,2%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten und in Studie G236-0102 bei sieben (2,0%) EFV/FTC/TDF-Patienten und drei (0,9%) EVG/COBI/FTC/TDF-Patienten Therapie-assoziierte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 dargelegt.

Unerwünschte Ereignisse sind eine patientenrelevante Zielgröße und werden daher als Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen [6]. Im Rahmen der ärztlichen Betreuung unter einer antiretroviralen Therapie werden unerwünschte Ereignisse oder therapiebedingte Nebenwirkungen regelhaft erfasst. Die Ergebnisse für diesen Endpunkt sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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.***

A priori waren in den Studien zum zbAM und den Studien zur zVT folgende Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt definiert:

Tabelle 4-139: Präspezifizierte Subgruppenanalysen aus den eingeschlossenen Studien

Subgruppen-variable	G292-0102	G292-0104	G292-0111	G236-0102	G236-0104	Für die Nutzenbewertung verwendete Kategorisierungen
Alter	<40 Jahre ≥40 Jahre	<50 Jahre ≥50 Jahre	<50 Jahre ≥50 Jahre	<40 Jahre ≥40 Jahre	-	<40 Jahre ≥40 Jahre
Geschlecht	männlich weiblich	männlich weiblich	männlich weiblich	männlich weiblich	-	männlich weiblich
Rasse	schwarz nicht-schwarz	schwarz nicht-schwarz	schwarz nicht-schwarz	kaukasisch nicht-kaukasisch	-	kaukasisch nicht-kaukasisch
Ausgangs-viruslast	≤100.000 >100.000	≤100.000 >100.000	≤100.000 >100.000	≤100.000 >100.000	-	≤100.000 >100.000
CD4-Zellzahl zu Baseline	<200 ≥200	<200 ≥200	<200 ≥200	≤350 >350	-	≤350 >350
Region	-	US ex-US	US ex-US	-	-	-
Zentren	-	-	-	-	-	-

Subgruppen-variable	G292-0102	G292-0104	G292-0111	G236-0102	G236-0104	Für die Nutzen-bewertung verwendete Kategorisie-rungen
Adhärenz	<95% ≥95%	<95% ≥95%	<95% ≥95%	<95% ≥95%	-	-[a]

[a] Die Adhärenz ist kein valides subgruppenbildendes Merkmal, da sich die in die einzelnen Subgruppen einzuschließenden Patienten erst im Laufe der Studie herausstellen.

CD4=Cluster of Differentiation 4

Subgruppenanalysen werden hier für folgende Merkmale durchgeführt:

- Alter (<40 vs. ≥40 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Rasse (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch)
- Ausgangsviruslast (≤100.000 vs. >100.000 Kopien/mL)
- CD4-Zellzahl zu Baseline (≤350 vs. >350 Zellen/µL)

Diese Subgruppenanalysen werden für folgende Endpunkte durchgeführt:

- Wirksamkeit:
  - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [<50 Kopien/mL])
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)
- Unerwünschte Ereignisse
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
  - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
  - Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
  - Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
  - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)
  - Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)
  - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
  - Augenerkrankungen (SOC)
  - Knochenfrakturen (HLGT)

Für die Endpunkte Mortalität, Osteopenie (PT) und Osteoporose (PT) werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da in den Studien zum zbAM und/oder den Studien zur zVT nur sehr wenige dieser Ereignisse aufgetreten sind und eine Subgruppenbetrachtung im indirekten Vergleich somit nicht sinnvoll ist. Außerdem werden für AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt wurde. Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT) ist ein HLT unter der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Separate Subgruppenanalysen für den HLT werden nicht durchgeführt.

Detaillierte Ergebnisse werden für alle für virologische Ansprechen (primärer Endpunkt in allen eingeschlossenen Studien) durchgeführten Subgruppenanalysen und darüber hinaus für alle weiteren post-hoc berechneten Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest ($p<0,20$) im indirekten Vergleich dargestellt.

Aufgrund der Tatsache, dass indirekte Vergleiche durchgeführt werden, ist es notwendig, eine einheitliche Kategorisierung der Subgruppen auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs zu verwenden. Somit muss teilweise von den in den Studien präspezifizierten Definitionen bzw. Kategorisierungen, die grundsätzlich validere Aussagen erlauben, abgewichen werden, da die Cut-offs in den Studien teilweise unterschiedlich definiert wurden. Die hier verwendeten Kategorisierungen bzw. der Verzicht auf präspezifizierte Subgruppenanalysen wird im Folgenden erläutert.

Alter: Aufgrund der ausgewogeneren Patientenzahlen in den Subgruppen in allen hier eingeschlossenen Studien bei Verwendung des Cut-off von 40 Jahren, wird auf die Darstellung des in den Studien zum zbAM präspezifizierten Cut-off von 50 Jahren verzichtet. Für alle hier eingeschlossenen Studien wird für die Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter, der Cut-off von 40 Jahren verwendet, der in den Studien zur zVT und der Studie G292-0102 zum zbAM präspezifiziert wurde.

Rasse: Da in Deutschland der Großteil der Bevölkerung kaukasischer Herkunft ist, scheint eine isolierte Betrachtung der kaukasischen Patienten sinnvoller als eine isolierte Betrachtung der schwarzen Patienten, wie in den Studien zum zbAM definiert. Diese Kategorisierung wurde entsprechend auf alle Studien angewandt.

Rasse und Ethnie sind zwei Begriffe, die im europäischen Sprachraum fast immer synonym verwendet werden. Die eigentliche Unterscheidung und Definition stammt aus den USA (http://www.census.gov) und findet insofern trotz ihrer geringen Relevanz für Europa entsprechende Anwendung in vielen US-initiierten klinischen Studien: Während Ethnie durch soziologische Faktoren wie Nationalität und Herkunft beschrieben wird, liegen dem Begriff der Rasse hingegen biologische Merkmale und physische Charakteristika wie Haut- oder Augenfarbe oder Knochenstruktur zugrunde.

Rassenabhängige (nicht jedoch Ethnie-abhängige) physiologisch bedingte Unterschiede in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind auch bei HIV-relevanten Fragestellungen bekannt, was folgendes Beispiel zeigt:

Eine HIVAN tritt aufgrund einer genetischen Prädisposition (Mutation im Apo-L1-Gen) fast hauptsächlich bei schwarzafrikanischen Menschen auf [101]. Desgleichen zeigen sich rassenabhängige genetische Unterschiede im CYP-System, wodurch der Metabolismus antiretroviraler Substanzen beeinflusst werden kann: Personen schwarzafrikanischen Ursprungs weisen unterschiedliche genetische Polymorphismen im CYP450 auf, die möglicherweise zu einem verlangsamten Metabolismus von EFV führen können. Des Weiteren haben Menschen schwarzafrikanischen Ursprungs unabhängig von ihrem HIV-Status ein höheres Risiko für die Entwicklung von Diabetes [102]. In einer (älteren) Studie [103] zeigten sich bei schwarzafrikanischen Menschen höhere Nebenwirkungsraten sowie eine höhere Mortalität und niedrigere Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Adjustierte man allerdings für bekannte prädiktive Faktoren wie CD4-Zellzahl und AIDS in der Vorgeschichte, verschwanden die Unterschiede.

Da auf Basis der vorliegenden klinischen Evidenz im Gegensatz zur Rasse kein Einfluss der Ethnie – zumal ethnische Gruppen in sich eine ausgeprägte Heterogenität aufweisen können – auf Wirkung oder Nebenwirkung einer Medikation zu erwarten ist, wurden die Subgruppenanalysen auf die Rasse beschränkt – dies auch vor dem Hintergrund der insgesamt geringfügigen Relevanz der Fragestellung im deutschen Versorgungskontext.

Krankheitsschwere: Wie bereits durch den G-BA und das IQWiG festgestellt, stellen die beiden Surrogatparameter CD4-Zellzahl und Viruslast im vorliegenden Anwendungsgebiet das Maß für die Krankheitsschwere dar: „Der Einsatz von Surrogat-Parametern, die eine zeitnahe Bewertung des Krankheitsverlaufes ermöglichen, ist daher unumgänglich. Als Surrogatparameter zur Therapie HIV-Infizierter bewährt und etabliert sind die HI-Viruslast als Maß der Virusreplikation und die CD4-Zellzahl als Maß der („quantitativen“) Funktion des Immunsystems […]“ [19].

Die Ausgangsviruslast, das heißt die Anzahl Virus-Kopien/mL zu Baseline stellt ein Maß für die Krankheitsschwere dar – aus diesem Grund werden Studien zu antiretroviralen Arzneimitteln bei nicht-vorbehandelten Patienten in der Regel nach Ausgangsviruslast stratifiziert.

Die Kategorisierung der Ausgangsviruslast in ≤/>100.000 Kopien/mL wurde in allen Studien gleich gewählt und wird hier als ein Indikator der Krankheitsschwere so übernommen.

Die CD4-Zellzahl ist ein Surrogat für den immunologischen Status, das zuverlässig die Abschätzung des individuellen Risikos, an AIDS zu erkranken, erlaubt: Generell muss ab einer CD4-Zellzahl von <200 CD4-Zellen/µL mit zunehmender Dauer der Immunsuppression vermehrt mit dem Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen gerechnet werden [134]. Damit ist die Dynamik des CD4-Zellanstiegs gerade zu Beginn einer antiretroviralen Therapie klinisch hochrelevant, da die Patienten bei schnellerem Anstieg der CD4-Zellzahl auch rascher oberhalb des potentiellen Risiko-Bereichs für die Entwicklung AIDS-definierender Erkrankungen liegen. Als wichtigster Immunmarker stellte die CD4-Zellzahl über lange Zeit in allen Leitlinien den primären Empfehlungsmarker für den Beginn einer antiretroviralen Therapie dar: Gemäß der aktuellen Fassung der Deutsch-Österreichischen Leitlinien sollte

diese nach wie vor spätestens bei einer CD4-Zellzahl von 350 CD4-Zellen/µL begonnen werden [56]; die meisten anderen relevanten Leitlinien empfehlen aufgrund der klinischen Vorteile sowie vor dem Hintergrund des „Treatment as Prevention"-Ansatzes mittlerweile einen Therapiebeginn unabhängig von der CD4-Zellzahl. Auf Basis der Ergebnisse der aktuell veröffentlichten START-Studie ist mit weiteren Anpassungen der Leitlinien hinsichtlich der Empfehlungen zum Therapiebeginn zu rechnen [22]. Die START-Studie (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2) zeigt die klinischen Vorteile einer frühen antiretroviralen Therapie (Therapiebeginn bei >500 CD4-Zellen/µL im Vergleich zu einem Therapiebeginn bei 500 CD4-Zellen/µL) deutlich auf, und bestätigt damit zudem einmal mehr die Validität der CD4-Zellzahl als Surrogat für das klinische Outcome. Die raschere Rekonstitution des Immunsystems ist somit unabhängig von der CD4-Zellzahl zu Baseline direkt patientenrelevant.

Zwar ist eine Einteilung in </≥200 Zellen/µL insofern sinnvoll, als dass ab einer CD4-Zellzahl von <200 Zellen/µL gehäuft mit AIDS-definierenden Erkrankungen zu rechnen ist, in den Studien zur zVT liegt jedoch kein vergleichbarer Cut-off vor. Da es hier nötig war, eine einheitliche Kategorisierung zu wählen und die Einteilung in </≥350 Zellen/µL zu ausgewogeneren Patientenzahlen in den Subgruppen führt, wird diese Kategorisierung hier für alle Studien übernommen.

Region: Zwar wurden für die Studien G292-0104 und G292-0111 Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Region (USA, ex-USA) , geplant und durchgeführt, da jedoch die Studien G236-0102 und G236-0104 lediglich in den USA und Puerto Rico durchgeführt wurden, sind Subgruppenanalysen nach Region hier nicht sinnvoll und wurden nicht durchgeführt.

Zentren: In allen für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien wurde jeweils eine sehr große Zahl an Zentren eingeschlossen. Subgruppenanalysen, in der die Zentren jeweils separat betrachtet werden, wären aufgrund der sehr geringen Patientenzahl pro Zentrum nicht aussagekräftig. Auf die Darstellung von nach Zentrum stratifizierten Subgruppenanalysen wird hier verzichtet.

Adhärenz: In den Studien wurden Subgruppenanalysen nach Adhärenz durchgeführt. Allerdings ist die Adhärenz ist kein valides subgruppenbildendes Merkmal, da sich die in die einzelnen Subgruppen einzuschließenden Patienten nicht durch ein zu Baseline definiertes Merkmal ergeben, sondern erst im Laufe der Studie. Somit wird diese Variable bei der Subgruppenbetrachtung nicht herangezogen.

Im Weiteren werden die p-Werte der Interaktionstests zu dem indirekten Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF mit EFV/FTC/TDF dargestellt. Daran anschließend werden die Subgruppenanalysen, deren Interaktionstests im indirekten Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF mit EFV/FTC/TDF signifikant (p<0,20) waren, detailliert beschrieben. Auf die detaillierte Darstellung nicht signifikanter Subgruppenanalysen (p≥0,20) wird verzichtet, da diese keine Auswirkung auf das Gesamtfazit haben (siehe 4.2.5.5).

Subgruppenergebnisse, die auf einer signifikant heterogenen (zwischen den Studien zum zbAM und/oder zwischen den Studien zur zVT) Meta-Analyse in der jeweiligen Subgruppe basieren, werden nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

Für Endpunkte, für die in der Gesamtpopulation ein POR als Effektschätzer berechnet wurde, werden auch die Interaktionstests primär basierend auf dem POR berechnet.

In Studie G292-0111 hatte ein EVG/COBI/FTC/TAF-Patient zu Baseline keine Messung der CD4-Zellzahl, weswegen er in der Subgruppenanalyse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, nicht berücksichtigt wird.

Die Subgruppenanalysen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Tabelle 4-140: p-Werte der Interaktionstests zu dem Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (basierend auf dem OR, POR bzw. MD, Woche 48)

Endpunkt	**p-Wert des Interaktionstests**				
	Alter	**Geschlecht**	**Rasse**	**Ausgangsviruslast**	**CD4-Zellzahl zu Baseline**
Virologisches Ansprechen[a]	0,8846	0,6359	**0,1689**	**0,0532**	0,7579
Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF)[b]					
Unter Einschluss der Studie G292-0102	0,9622	0,6119	0,5977	0,6190	**0,0668**
Unter Ausschluss der Studie G292-0102	0,7156	0,8042	0,5763	0,8811	**0,0466**
Mortalität	aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM und/oder der zVT wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,9837	0,4320	0,4915	0,7669	0,5388
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,3037	0,6576	**0,1811**	0,6183	0,8719
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	**0,1793**	0,9507	**0,0244**	0,7122	**0,0743**
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse[c]	**0,0709**	0,5582	**0,0530**	0,6689	**0,0337**
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	0,4826	0,4003	0,8846	0,2002	**0,1254**

Endpunkt	p-Wert des Interaktionstests				
	Alter	**Geschlecht**	**Rasse**	**Ausgangsviruslast**	**CD4-Zellzahl zu Baseline**
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	0,8319	0,9570	0,9448	0,7390	0,5840
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	0,3859	0,4903	**0,0367**	0,8290	0,6322
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)	0,6604	0,6005	0,9784	0,2695	**0,0551**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)					
Unter Einschluss der Studie G292-0102	0,6490	0,4456	0,8119	0,3172	**0,0661**
Unter Ausschluss der Studie G292-0102	0,8788	0,5254	0,8720	0,4123	**0,0697**
Augenerkrankungen (SOC)					
Unter Einschluss der Studie G292-0102	**0,1738**	**0,1371**	0,9473	**0,0910**	0,3844
Unter Ausschluss der Studie G292-0102	**0,1813**	**0,1514**	0,9369	**0,0486**	0,2618
Knochenfrakturen (HLGT)[c]	**0,0367**	n.b.	0,7121	0,2850	0,8732
Osteopenie (PT)	aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM und/oder der zVT wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Osteoporose (PT)	aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM und/oder der zVT wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				

[a] Für Studie G292-0102 basieren die Daten zu den Subgruppen Alter, Rasse und CD4-Zellzahl zu Baseline auf dem Woche 48-Datenschnitt. Da der Anteil Patienten mit virologischem Ansprechen zu Woche 48 in der Gesamtpopulation jedoch sowohl unter Verwendung des Woche 48-als auch des Woche 96-Datenschnitts der Gleiche ist, ist dies nicht von Relevanz.

[b] Für Studie G292-0102 basieren die Subgruppendaten auf dem Woche 48-Datenschnitt. Hier wurden ein Patient mehr in der Analyse berücksichtigt, als in der Analyse zu der Gesamtpopulation, die auf dem Woche 96-Datenschnitt basiert. Der Einfluss dieser Inkonsistenz wird jedoch als sehr gering eingestuft.

[c] basierend auf dem POR

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, CD4=Cluster of Differentiation 4, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, HLGT=High Level Group Term, n.b.=Nicht berechenbar, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, SOC=Systemorganklasse, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Tabelle 4-141: p-Werte der Interaktionstests zu dem Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (basierend auf dem OR bzw. MD, Woche 96)

Endpunkt	**p-Wert des Interaktionstests**				
	Alter	**Geschlecht**	**Rasse**	**Ausgangsviruslast**	**CD4-Zellzahl zu Baseline**
Virologisches Ansprechen	0,3695	0,8978	0,4323	**0,1442**	0,2443
Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF)	0,5469	0,3186	0,2515	0,5092	**0,0243**
Mortalität	aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM und/oder der zVT wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	**0,1612**	0,6710	0,3070	0,4919	0,9842
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,2787	0,9098	**0,1549**	0,5414	0,9880
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	0,6208	0,9949	0,2232	0,7199	0,4042
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,2796	0,9245	0,4594	0,9609	**0,1747**
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	0,6055	0,6925	0,4308	**0,1867**	**0,1214**
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	**0,1365**	0,7566	0,4778	0,6918	0,8798
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	0,2612	0,9884	**0,0516**	0,3222	0,8850
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)	0,9775	0,3459	0,8829	**0,0622**	**0,0768**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	0,9737	0,9967	0,9185	0,2621	0,2283
Augenerkrankungen (SOC)	0,5733	0,2473	0,6479	**0,1174**	0,6494
Knochenfrakturen (HLGT)	**0,0949**	n.b.	0,5083	0,4857	0,6124
Osteopenie (PT)	aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM und/oder der zVT wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				

Endpunkt	p-Wert des Interaktionstests				
	Alter	Geschlecht	Rasse	Ausgangsviruslast	CD4-Zellzahl zu Baseline
Osteoporose (PT)	aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM und/oder der zVT wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, CD4=Cluster of Differentiation 4, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, HLGT=High Level Group Term, LOCF=Last Observation Carried Forward, n.b.=Nicht berechenbar, PT=Preferred Term, SOC=Systemorganklasse, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zum indirekten Vergleich zwischen EVG/COBI/FTC/TAF und EFV/FTC/TDF

Virologisches Ansprechen (Snapshot)

Da das virologische Ansprechen in allen eingeschlossenen Studien der primäre Endpunkt war, für den Subgruppenanalysen präspezifiziert wurden, werden hier alle Subgruppenanalysen detailliert dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.2.1).

Woche 48

Es zeigten sich weder für das Alter (p=0,8846), das Geschlecht (p=0,6359) noch die CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,7579) Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,1689). In der Subgruppe der kaukasischen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 1,26 [0,61; 2,60] mit p=0,5308 und in der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten beträgt es 2,64 [1,23; 5,68] mit p=0,0130, was einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF zeigt.

Ein weiterer Hinweis auf Effektmodifikation besteht durch Ausgangsviruslast (p=0,0532). In der Gruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL liegt das OR [95%-KI] bei 2,51 [1,30; 4,86] mit p=0,0062 und in der Gruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL beträgt es 0,85 [0,35; 2,05] mit p=0,7157. Es besteht somit in der Gruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Woche 96

Es zeigten sich weder für das Alter (p=0,3695), das Geschlecht (p=0,8978), die Rasse (p=0,4323) noch die CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,2443) Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast (p=0,1442). In der Gruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL liegt das OR [95%-KI] bei 1,73 [0,96; 3,10] mit p=0,0666 und in der Gruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL beträgt es 0,78 [0,32; 1,90] mit p=0,5898. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation)

Woche 48

Auf Seiten des zbAM bestand statistische Heterogenität in der Meta-Analyse für die Gesamtpopulation. Durch Ausschluss der Studie G292-0102 konnte diese Heterogenität gelöst werden. Es werden im Folgenden Subgruppenanalysen sowohl unter Ein- als auch Ausschluss der Studie G292-0102 durchgeführt. Als relevant wird die Subgruppenanalyse unter Ausschluss der Studie G292-0102 eingeschätzt.

Unter Einschluss der Studie G292-0102

Die Subgruppenanalysen zu der Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,9622), Geschlecht (p=0,6119), Rasse (p=0,5977) oder Ausgangsviruslast (p=0,6190).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0668). Für Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL beträgt die MD [95%-KI] 14,08 [-27,86; 56,02] mit p=0,5106. Bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL liegt die MD [95%-KI] bei 71,80 [26,53; 117,08] mit p=0,0019 (SMD [95%-KI]: 0,42 [0,18; 0,67]) und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Unter Ausschluss der Studie G292-0102

Die Subgruppenanalysen zu der Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,7156), Geschlecht (p=0,8042), Rasse (p=0,5763) oder Ausgangsviruslast (p=0,8811).

Es besteht jedoch ein Beleg für Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0466). Für Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL beträgt die MD [95%-KI] 20,70 [-24,94; 66,33], p=0,3741. Bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL liegt die MD [95%-KI] bei 83,26 [41,85; 124,67] mit p<0,0001 und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Dieser Unterschied zeigt klinische Relevanz, da die Untergrenze des 95%-KI der SMD bei >0,20 liegt (SMD [95%-KI]: 0,46 [0,23; 0,69]).

Sowohl unter Einschluss als auch unter Ausschluss der Studie G292-0102 zeigt sich im indirekten Vergleich konsistent eine signifikante Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline. Außerdem zeigt sich in beiden Analysen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL.

Insgesamt wird hier vor dem Hintergrund dass sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in Subgruppenergebnissen grundsätzlich konsistente Ergebnisse unter Ein- und Ausschluss der Studie G292-0102 zeigten, die Analyse unter Ausschluss der Studie G292-0102 zur Zusatznutzenableitung herangezogen, da diese in der Gesamtpopulation – basierend auf den

beiden großen Studien G292-0104 und G292-0111 - homogene Ergebnisse in der Meta-Analyse zum zbAM zeigte.

Woche 96

Die Subgruppenanalysen zu der Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,5469), Geschlecht (p=0,3186), Rasse (p=0,2515) oder Ausgangsviruslast (p=0,5092).

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0243). Dabei zeigt sich in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL zwar ein deutlich statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (MD [95%-KI]: 78,01 [26,88; 129,14], p=0,0028), der jedoch keine klinische Relevanz zeigt (SMD [95%-KI]: 0,35 [0,12; 0,58]). Bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,46 [-43,57; 44,49], p=0,9837).

Mortalität

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM und/oder der zVT wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Woche 48

Die Subgruppenanalysen zu der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,9837), Geschlecht (p=0,4320), Rasse (p=0,4915), Ausgangsviruslast (p=0,7669) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,5388).

Woche 96

Die Subgruppenanalysen zu der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,6710), Rasse (p=0,3070), Ausgangsviruslast (p=0,4919) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,9842).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1612). Dabei beträgt das OR [95%-KI] in der Gruppe der Patienten <40 Jahre 1,09 [0,33; 3,65] mit p=0,8833und in der Gruppe der Patienten ≥40 Jahre beträgt es 0,23 [0,04; 1,41] mit p=0,1125. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Woche 48

In den Subgruppenanalysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigten sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,3037), Geschlecht (p=0,6576), Ausgangsviruslast (p=0,6183) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,8719).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,1811). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 3,14 [0,86; 11,48] mit p=0,0841 und bei nicht-kaukasischen Patienten liegt es bei 1,06 [0,43; 2,65] mit p=0,8949. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Woche 96

In den Subgruppenanalysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigten sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,2787), Geschlecht (p=0,9098), Ausgangsviruslast (p=0,5414) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,9880).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,1549). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 2,96 [1,41; 6,23] mit p=0,0042 und bei nicht-kaukasischen Patienten liegt es bei 1,32 [0,57; 3,04] mit p=0,5212. Bei kaukasischen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Woche 48

In der Meta-Analyse zum zbAM bestand zu Woche 48 statistische Heterogenität, die nicht erklärt werden konnte. Hier wurden Subgruppenanalysen basierend auf allen Studien durchgeführt.

Die Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen Grad 3-4 zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,9507) oder Ausgangsviruslast (p=0,7122).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1793). Dabei beträgt das OR [95%-KI] in der Gruppe der Patienten <40 Jahre 2,08 [0,68; 6,33] mit p=0,1988 und in der Gruppe der Patienten ≥40 Jahre beträgt es 0,80 [0,34; 1,86] mit p=0,5964. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Ein weiterer Hinweis auf Effektmodifikation besteht durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0743). Allerdings besteht weder in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL (OR [95%-KI]: 2,11 [0,85; 5,22], p=0,1053) noch in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl >350 Zellen/µL (OR [95%-KI]: 0,73 [0,35; 1,53], p=0,4019) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, sodass dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant ist.

Außerdem besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0244). Doch auch hier besteht weder in der Gruppe der kaukasischen Patienten (OR [95%-KI]: 2,15 [0,92; 5,06], p=0,0782), noch in der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten (OR [95%-KI]: 0,55 [0,24;

1,26], p=0,1569) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, sodass dieser Beleg für Effektmodifikation nicht fazitrelevant ist.

Woche 96

In der Meta-Analyse zum zbAM bestand zu Woche 96 statistische Heterogenität, die nicht erklärt werden konnte.

Die Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen Grad 3-4 zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,6208), Geschlecht (p=0,9949), Rasse (p=0,2232), Ausgangsviruslast (p=0,7199) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,4042).

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Woche 48

Die Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,5582) oder Ausgangsviruslast (p=0,6689).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,0709). Dabei beträgt das POR [95%-KI] in der Gruppe der Patienten <40 Jahre 1,44 [0,31; 6,80] mit p=0,6437 und in der Gruppe der Patienten ≥40 Jahre beträgt es 0,19 [0,04; 0,90] mit p=0,0363. Hier zeigt der Behandlungsvergleich mittels POR einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Ein weiterer Hinweis auf Effektmodifikation besteht durch Rasse (p=0,0530). In der Gruppe der kaukasischen Patienten besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,29 [0,30; 5,64], p=0,7309). Allerdings besteht in der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten (POR [95%-KI]: 0,15 [0,03; 0,74], p=0,0198) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Außerdem besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0337). Für Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL beträgt das POR [95%-KI] 2,15 [0,42; 10,99] mit p=0,3564. Bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL liegt das POR [95%-KI] bei 0,21 [0,05; 0,85] mit p=0,0293 und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Woche 96

Die Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,2796), Geschlecht (p=0,9245), Rasse (p=0,4594) oder Ausgangsviruslast (p=0,9609).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,1747). Für Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 0,88 [0,19; 4,07] mit p=0,8667. Bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline

>350 Zellen/µL liegt das OR [95%-KI] bei 0,20 [0,04; 0,90] mit p=0,0359 und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Zu Woche 48 liegen hier zwei Hinweise auf Effektmodifikation vor, die sich zu Woche 96 nicht mehr zeigen. Allerdings liegt zu Woche 48 ein Beleg für Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline vor, der zu Woche 96 noch als Hinweis besteht. Aufgrund der Konstanz der Effektmodifikation über beide Zeitpunkte, wird lediglich die Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline als fazitrelevant erachtet. Die beiden Hinweise auf Effektmodifikation zu Woche 48 werden in der Zusatznutzenableitung nicht berücksichtigt.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Woche 48

Die Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,4826), Geschlecht (p=0,4003), Rasse (p=0,8846) oder Ausgangsviruslast (p=0,2002).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,1254). Für Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 0,91 [0,46; 1,83] mit p=0,8010. Bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL liegt das OR [95%-KI] bei 0,47 [0,29; 0,77] mit p=0,0025 und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Woche 96

Die Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,6055), Geschlecht (p=0,6925) oder Rasse (p=0,4308).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast (p=0,1867). Für Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL beträgt das OR [95%-KI] 0,71 [0,45; 1,10] mit p=0,1247. Bei Patienten mit Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL liegt das OR [95%-KI] bei 0,41 [0,20; 0,81] mit p=0,0103 und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Außerdem besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,1214). Für Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 0,87 [0,49; 1,54] mit p=0,6226. Bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL liegt das OR [95%-KI] bei 0,48 [0,29; 0,78] mit p=0,0029 und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Zu Woche 96 liegen hier Hinweise auf Effektmodifikation sowohl durch die Ausgangsviruslast als auch die CD4-Zellzahl zu Baseline vor. Da diese beiden Parameter jedoch eigentlich stark miteinander korrelieren, sind diese Ergebnisse implausibel und erscheinen daher fragwürdig. So wurden in der Subgruppe der Patienten mit höherer Viruslast – der „kränkeren“ Population – signifikante Vorteile einer EVG/COBI/FTC/TAF-Behandlung gefunden, desgleichen jedoch auch in der Subgruppe der Patienten mit höherer CD4-Zellzahl, also der „gesünderen“ Population. Vor diesem Hintergrund und aufgrund des deutlich signifikanten Vorteils durch EVG/COBI/FTC/TAF in der Gesamtpopulation werden hier sowohl die Effektmodifikationen durch CD4-Zellzahl zu beiden Zeitpunkten als auch durch Ausgangsviruslast zu Woche 96 als nicht fazitrelevant eingestuft.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Woche 48

Die Subgruppenanalysen zu psychiatrischen Erkrankungen (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,8319), Geschlecht (p=0,9570), Rasse (p=0,9448), Ausgangsviruslast (p=0,7390) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,5840).

Woche 96

Die Subgruppenanalysen zu psychiatrischen Erkrankungen (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,7566), Rasse (p=0,4778), Ausgangsviruslast (p=0,6918) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,8798).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1365). Dabei beträgt das OR [95%-KI] in der Gruppe der Patienten <40 Jahre 0,70 [0,43; 1,12] mit p=0,1335 und in der Gruppe der Patienten ≥40 Jahre beträgt es 0,39 [0,21; 0,71] mit p=0,0020. Hier besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Dieser Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter zu Woche 96 ist jedoch vor dem Hintergrund des deutlich signifikanten Unterschieds in der Gesamtpopulation zu beiden Zeitpunkten zu vernachlässigen und wird entsprechend nicht in der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Woche 48

Die Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,3859), Geschlecht (p=0,4903), Ausgangsviruslast (p=0,8290) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,6322).

Es besteht jedoch ein Beleg für Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0367). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 0,45 [0,26; 0,76] mit p=0,0027, was einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von

EVG/COBI/FTC/TAF zeigt. In der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,07 [0,57; 2,00], p=0,8353).

Woche 96

Die Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,2612), Geschlecht (p=0,9884), Ausgangsviruslast (p=0,3222) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,8850).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0516). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 0,48 [0,25; 0,92] mit p=0,0279, was einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF zeigt. In der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,17 [0,64; 2,15], p=0,6165). Allerdings zeigte sich signifikante Heterogenität (p=0,0531; I^2=73,3%) zwischen den Studien mit dem zbAM in der Gruppe der kaukasischen Patienten. Da dieses Gesamtergebnis auf zwei im Grunde identischen Zwillingsstudien basiert, ist ein sinnvoller Subgruppenschätzer hier nicht ableitbar. Somit ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)

Woche 48

In der Meta-Analyse zum zbAM bestand zu Woche 48 statistische Heterogenität, die nicht erklärt werden konnte. Hier wurden Subgruppenanalysen basierend auf allen Studien durchgeführt.

Die Subgruppenanalysen zu gastrointestinalen Erkrankungen (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,6604), Geschlecht (p=0,6005), Rasse (p=0,9784) oder Ausgangsviruslast (p=0,2695).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0551). Für Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 1,97 [1,15; 3,35] mit p=0,0132, was einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF zeigt. Bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL liegt das OR [95%-KI] bei 1,00 [0,64; 1,55] mit p=0,9866 und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen. Sowohl bei den Studien zum zbAM als auch den Studien zur zVT zeigen sich dabei homogene Ergebnisse.

Woche 96

Die Subgruppenanalysen zu gastrointestinalen Erkrankungen (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,9775), Geschlecht (p=0,3459) oder Rasse (p=0,8829).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast (p=0,0622). Für Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL beträgt das OR [95%-KI] 1,01 [0,66; 1,54] mit p=0,9764. Bei Patienten mit Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL liegt das OR [95%-KI] bei 2,13 [1,10; 4,12] mit p=0,0253 und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Ein weiterer Hinweis auf Effektmodifikation besteht durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0768). Für Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 1,94 [1,07; 3,51] mit p=0,0280, was einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF zeigt. Bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL liegt das OR [95%-KI] bei 0,98 [0,62; 1,57] mit p=0,9424 und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Zu Woche 96 liegen hier Hinweise auf Effektmodifikation sowohl durch die Ausgangsviruslast als auch die CD4-Zellzahl zu Baseline vor. Da diese beiden Parameter jedoch stark miteinander korrelieren ist eine doppelte Berücksichtigung der Variablen als Indikatoren der Krankheitsschwere in der Zusatznutzenableitung nicht sinnvoll. Aufgrund der Konstanz der Effektmodifikation zu beiden Zeitpunkten wird lediglich die Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline als fazitrelevant erachtet. Der Hinweis auf Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast wird in der Zusatznutzenableitung nicht separat berücksichtigt.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Woche 48

Auf Seiten des zbAM bestand statistische Heterogenität in der Meta-Analyse für die Gesamtpopulation. Durch Ausschluss der Studie G292-0102 konnte diese Heterogenität gelöst werden. Es werden im Folgenden Subgruppenanalysen sowohl unter Ein- als auch Ausschluss der Studie G292-0102 durchgeführt. Als relevant wird die Subgruppenanalyse unter Ausschluss der Studie G292-0102 eingeschätzt.

<u>Einschluss von Studie G292-0102</u>

Es zeigten sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,6490), Geschlecht (p=0,4456), Rasse (p=0,8119) oder Ausgangsviruslast (p=0,3172).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0661). Für Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 2,47 [0,67; 9,11] mit p=0,1753 und in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL liegt das OR [95%-KI] bei 0,53 [0,20; 1,43] mit p=0,2099. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

<u>Ausschluss von Studie G292-0102</u>

Es zeigten sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,8788), Geschlecht (p=0,5254), Rasse (p=0,8720) oder Ausgangsviruslast (p=0,4123).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0697). Für Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 2,06 [0,63; 6,78] mit p=0,2334 und in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL liegt das OR [95%-KI] bei 0,48 [0,17; 1,35] mit p=0,1641. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Insgesamt wird hier vor dem Hintergrund dass sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in Subgruppenergebnissen grundsätzlich konsistente Ergebnisse unter Ein- und Ausschluss der Studie G292-0102 zeigten, die Analyse unter Ausschluss der Studie G292-0102 zur Zusatznutzenableitung herangezogen, da diese in der Gesamtpopulation – basierend auf den beiden großen Studien G292-0104 und G292-0111 - homogene Ergebnisse in der Meta-Analyse zum zbAM zeigte.

Woche 96

Es zeigten sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,9737), Geschlecht (p=0,9967), Rasse (p=0,9185), Ausgangsviruslast (p=0,2621) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,2283).

Augenerkrankungen (SOC)

Woche 48

Auf Seiten des zbAM bestand statistische Heterogenität in der Meta-Analyse für die Gesamtpopulation. Durch Ausschluss der Studie G292-0102 konnte diese Heterogenität gelöst werden. Es werden im Folgenden Subgruppenanalysen sowohl unter Ein- als auch Ausschluss der Studie G292-0102 durchgeführt. Als relevant wird die Subgruppenanalyse unter Ausschluss der Studie G292-0102 eingeschätzt.

<u>Einschluss von Studie G292-0102</u>

Es zeigten sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,9473) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,3844).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1738). In der Gruppe der Patienten ≥40 Jahre beträgt das OR [95%-KI] 0,55 [0,20; 1,51] mit p=0,2469 und in der Gruppe der Patienten <40 Jahre beträgt es 1,55 [0,52; 4,62] mit p=0,4345. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Ein weiterer Hinweis auf Effektmodifikation besteht durch Geschlecht (p=0,1371). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 1,18 [0,47; 2,96] mit p=0,7204 und in der Gruppe der weiblichen Patienten beträgt es 0,10 [0,00; 2,28] mit p=0,1486. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Außerdem besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast (p=0,0910). Für Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL beträgt das OR [95%-KI] 0,50 [0,16; 1,62] mit p=0,2484. Bei Patienten mit Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL liegt das OR [95%-KI] bei 2,01 [0,67; 6,09] mit p=0,2154. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Ausschluss von Studie G292-0102

Es zeigten sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,9369) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,2618).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1813). In der Gruppe der Patienten ≥40 Jahre beträgt das OR [95%-KI] 0,52 [0,19; 1,44] mit p=0,2086 und in der Gruppe der Patienten <40 Jahre beträgt es 1,38 [0,51; 3,77] mit p=0,5298. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Ein weiterer Hinweis auf Effektmodifikation besteht durch Geschlecht (p=0,1514). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 1,03 [0,49; 2,14] mit p=0,9408 und in der Gruppe der weiblichen Patienten beträgt es 0,10 [0,00; 2,24] mit p=0,1454. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Außerdem besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast (p=0,0486). Für Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL beträgt das OR [95%-KI] 0,43 [0,17; 1,12] mit p=0,0853. Bei Patienten mit Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL liegt das OR [95%-KI] bei 1,90 [0,62; 5,78] mit p=0,2613. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Beleg für Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Insgesamt wird hier vor dem Hintergrund dass sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in Subgruppenergebnissen grundsätzlich konsistente Ergebnisse unter Ein- und Ausschluss der Studie G292-0102 zeigten, die Analyse unter Ausschluss der Studie G292-0102 zur Zusatznutzenableitung herangezogen, da diese in der Gesamtpopulation – basierend auf den beiden großen Studien G292-0104 und G292-0111 – homogene Ergebnisse in der Meta-Analyse zum zbAM zeigte.

Woche 96

Es zeigten sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,5733), Geschlecht (p=0,2473), Rasse (p=0,6479) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,6494).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast (p=0,1174). Für Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL beträgt das OR [95%-KI] 0,55 [0,24; 1,27] mit p=0,1639. Bei Patienten mit Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL liegt das OR [95%-KI] bei 1,61 [0,57; 4,61] mit p=0,3710. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Knochenfrakturen (HLGT)

Woche 48

Die Subgruppenanalysen zu Knochenfrakturen (HLGT) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Geschlecht (n.b.), Rasse (p=0,7121), Ausgangsviruslast (p=0,2850) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,8732).

Es besteht jedoch ein Beleg für Effektmodifikation durch Alter (p=0,0367). In der Gruppe der Patienten ≥40 Jahre beträgt das POR [95%-KI] 0,07 [0,01; 0,998] mit p=0,0498, was einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF zeigt. In der Gruppe der Patienten <40 Jahre beträgt das POR [95%-KI] 1,85 [0,40; 8,63] mit p=0,4332.

Woche 96

Die Subgruppenanalysen zu Knochenfrakturen (HLGT) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Geschlecht (n.b.), Rasse (p=0,5083), Ausgangsviruslast (p=0,4857) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,6124).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,0949). In der Gruppe der Patienten ≥40 Jahre beträgt das OR [95%-KI] 0,17 [0,01; 2,36] mit p=0,1875, und in der Gruppe der Patienten <40 Jahre beträgt das OR [95%-KI] 2,09 [0,56; 7,82] mit p=0,2734. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Osteopenie (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM und/oder der zVT wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Osteoporose (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM und/oder der zVT wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die detaillierten Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest werden im Folgenden dargestellt.

4.3.2.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für virologisches Ansprechen (Snapshot)

Woche 48

Alter

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-142: Subgruppenanalyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Alter aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 48)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
<40 Jahre							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	73	62 (84,9)			32	29 (90,6)	0,58 [0,15; 2,25], 0,4337 0,94 [0,81; 1,09], 0,3886
G292-0104	306	291 (95,1)			273	249 (91,2)	1,87 [0,96; 3,64], 0,0659 1,04 [1,00; 1,09], 0,0675
G292-0111	288	262 (91,0)			278	243 (87,4)	1,45 [0,85; 2,48], 0,1736 1,04 [0,98; 1,10], 0,1738
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			197	169 (85,8)	200	171 (85,5)	1,02 [0,58; 1,79], 0,9351 1,00 [0,93; 1,09], 0,9351
G236-0104			16	12 (75,0)	31	28 (90,3)	0,32 [0,06; 1,66], 0,1757 0,83 [0,61; 1,13], 0,2329
≥40 Jahre							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	39	37 (94,9)			26	22 (84,6)	3,36 [0,57; 19,90], 0,1810 1,12 [0,94; 1,34], 0,2113
G292-0104	129	114 (88,4)			159	150 (94,3)	0,46 [0,19; 1,08], 0,0740 0,94 [0,87; 1,01], 0,0805
G292-0111	143	133 (93,0)			157	142 (90,4)	1,40 [0,61; 3,24], 0,4245 1,03 [0,96; 1,10], 0,4199
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			155	127 (81,9)	148	134 (90,5)	0,47 [0,24; 0,94], 0,0329 0,90 [0,83; 0,99], 0,0304
G236-0104			7	7 (100,0)	17	16 (94,1)	1,36 [0,05; 37,53], 0,8545 1,02 [0,82; 1,28], 0,8460

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

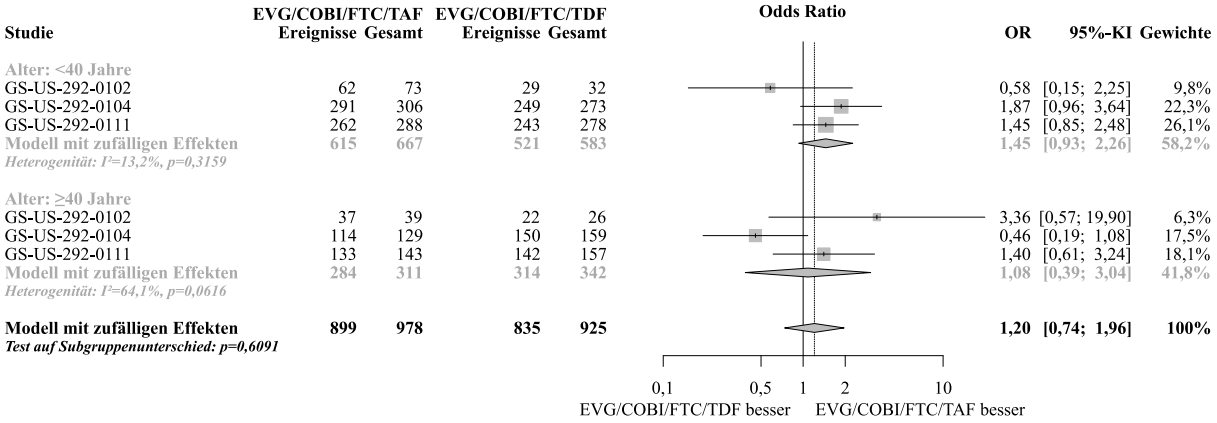


Abbildung 130: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Alter aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

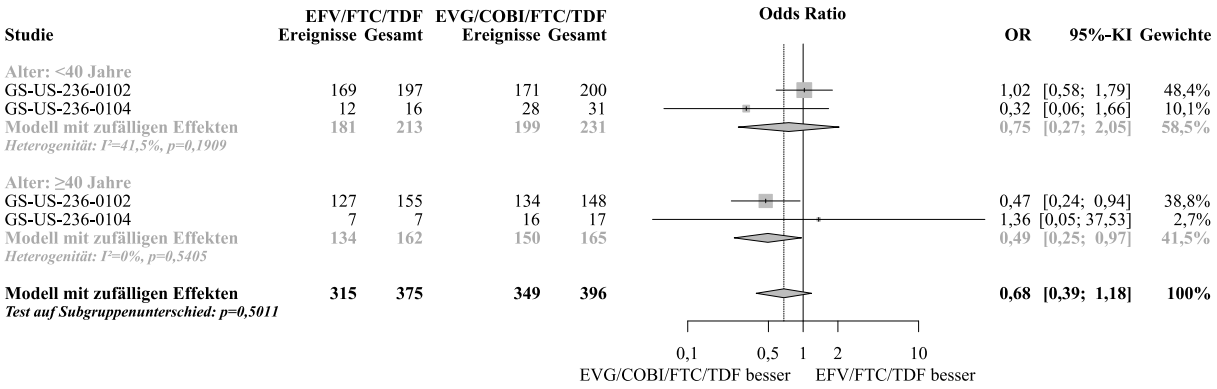


Abbildung 131: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Alter aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-143: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu virologischem Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Alter			
<40 Jahre	1,45 [0,93; 2,26], 0,1004 1,04 [1,00; 1,07], 0,0439	0,75 [0,27; 2,05], 0,5749 0,97 [0,84; 1,12], 0,6644	1,94 [0,64; 5,82], 0,2394 1,07 [0,92; 1,24], 0,3767
≥40 Jahre	1,08 [0,39; 3,04], 0,8803 1,00 [0,92; 1,10], 0,9228	0,49 [0,25; 0,97], 0,0401 0,92 [0,85; 1,00], 0,0525	2,19 [0,64; 7,49], 0,2128 1,09 [0,97; 1,23], 0,1566
Interaktionstest	0,6091 0,5155	0,5011 0,5546	0,8846 0,8408

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Geschlecht

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-144: Subgruppenanalyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 48)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Männlich							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	108	95 (80,0)			57	50 (87,7)	1,02 [0,38; 2,73], 0,9636 1,00 [0,89; 1,13], 0,9637
G292-0104	364	338 (92,9)			376	347 (92,3)	1,09 [0,63; 1,88], 0,7677 1,01 [0,97; 1,05], 0,7675
G292-0111	369	336 (91,1)			364	326 (89,6)	1,19 [0,73; 1,94], 0,4938 1,02 [0,97; 1,07], 0,4938
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			316	266 (84,2)	307	270 (87,9)	0,73 [0,46; 1,15], 0,1758 0,96 [0,90; 1,02], 0,1745
G236-0104			21	17 (81,0)	44	41 (93,2)	0,31 [0,06; 1,54], 0,1525 0,87 [0,70; 1,09], 0,2149

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Weiblich							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	4	4 (100)			1	1 (100)	n.b. 1,20 [0,51; 2,81], 0,6748
G292-0104	71	67 (94,4)			56	52 (92,9)	1,29 [0,31; 5,40], 0,7288 1,02 [0,93; 1,11], 0,7319
G292-0111	62	59 (95,2)			71	59 (83,1)	4,00 [1,07; 14,91], 0,0389 1,15 [1,02; 1,29], 0,0256
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			36	30 (83,3)	41	35 (85,4)	0,86 [0,25; 2,94], 0,8063 0,98 [0,80; 1,18], 0,8071
G236-0104			2	2 (100)	4	3 (75,0)	2,14 [0,06; 77,54], 0,6772 1,19 [0,55; 2,56], 0,6551

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

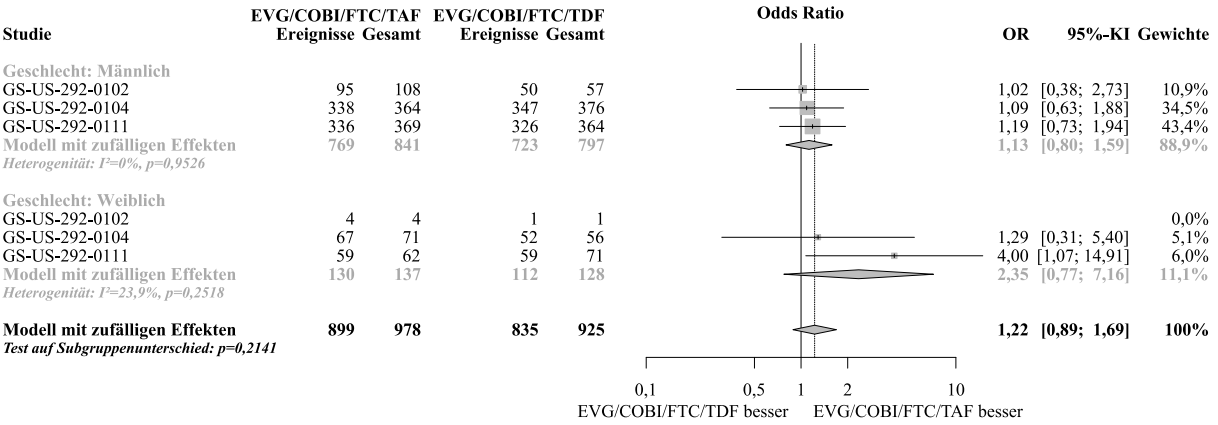


Abbildung 132: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

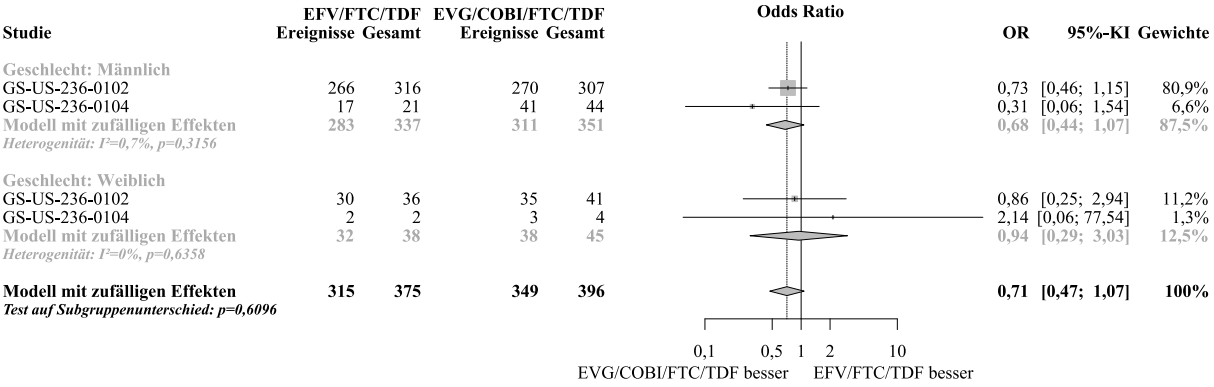


Abbildung 133: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu virologischem Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Geschlecht			
Männlich	1,13 [0,80; 1,59], 0,4974 1,01 [0,98; 1,04], 0,5090	0,68 [0,44; 1,07], 0,0947 0,95 [0,89; 1,01], 0,0999	1,65 [0,94; 2,91], 0,0819 1,06 [0,99; 1,14], 0,0771
Weiblich	2,35 [0,77; 7,16], 0,1312 1,07 [0,97; 1,18], 0,1610	0,94 [0,29; 3,03], 0,9229 0,99 [0,82; 1,19], 0,8987	2,49 [0,50; 12,49], 0,2661 1,08 [0,88; 1,34], 0,4532
Interaktionstest	0,2141 0,2543	0,6096 0,699	0,6359 0,8636

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Rasse

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-146: Subgruppenanalyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 48)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
Kaukasisch							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	74	68 (91,9)			40	37 (92,5)	0,92 [0,22; 3,89], 0,9085 0,99 [0,89; 1,11], 0,9075
G292-0104	250	235 (94,0)			255	243 (95,3)	0,77 [0,35; 1,69], 0,5190 0,99 [0,95; 1,03], 0,5187
G292-0111	235	216 (91,9)			243	219 (90,1)	1,25 [0,66; 2,34], 0,4944 1,02 [0,96; 1,08], 0,4933
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			227	199 (87,7)	214	191 (89,3)	0,86 [0,48; 1,54], 0,6027 0,98 [0,92; 1,05], 0,6018
G236-0104			18	15 (83,3)	33	30 (90,9)	0,50 [0,09; 2,78], 0,4286 0,92 [0,73; 1,16], 0,4644
Nicht-kaukasisch							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	38	31 (81,6)			18	14 (77,8)	1,27 [0,32; 5,04], 0,7384 1,05 [0,79; 1,40], 0,7467
G292-0104	185	170 (91,9)			177	156 (88,1)	1,53 [0,76; 3,06], 0,2351 1,04 [0,97; 1,12], 0,2355
G292-0111	196	179 (91,3)			192	166 (86,5)	1,65 [0,86; 3,15], 0,1295 1,06 [0,98; 1,13], 0,1287
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			125	97 (77,6)	134	114 (85,1)	0,61 [0,32; 1,15], 0,1240 0,91 [0,81; 1,03], 0,1263
G236-0104			5	4 (80,0)	15	14 (93,3)	0,29[0,01; 5,66], 0,4109 0,86 [0,54; 1,36] 0,5101

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

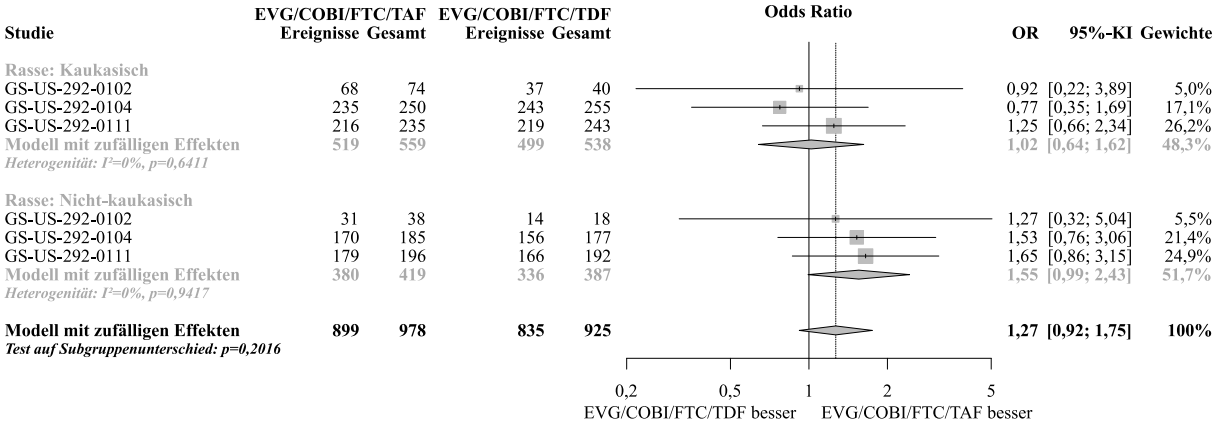


Abbildung 134: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Rasse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

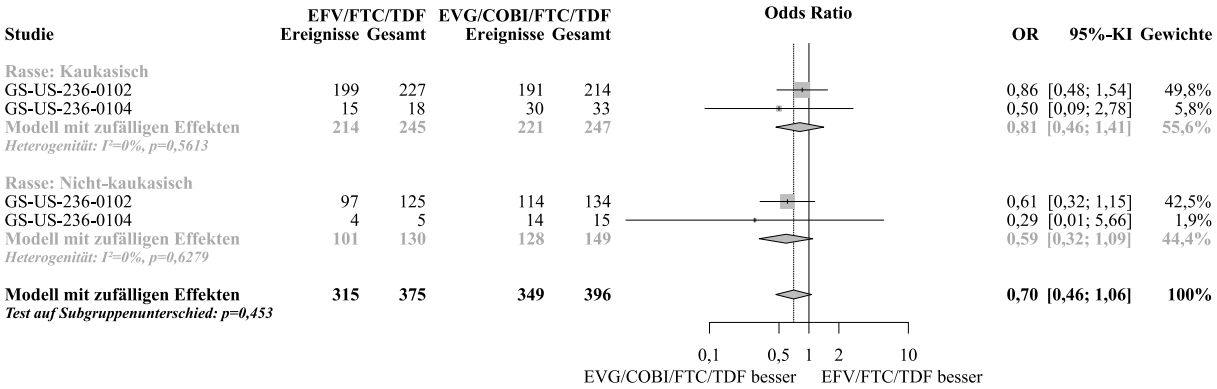


Abbildung 135: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Rasse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu virologischem Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Rasse			
Kaukasisch	1,02 [0,64; 1,62], 0,9344 1,00 [0,97; 1,03], 0,8876	0,81 [0,46; 1,41], 0,4542 0,98 [0,92; 1,04], 0,4811	1,26 [0,61; 2,60], 0,5308 1,02 [0,95; 1,10], 0,5694
Nicht-kaukasisch	1,55 [0,99; 2,43], 0,0544 1,05 [1,00; 1,10], 0,0527	0,59 [0,32; 1,09], 0,0938 0,91 [0,81; 1,02], 0,1000	2,64 [1,23; 5,68], 0,0130 1,15 [1,02; 1,31], 0,0231
Interaktionstest	0,2016 0,0899	0,453 0,2787	0,1689 0,0934

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Ausgangsviruslast

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-148: Subgruppenanalyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 48)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
≤100.000 Kopien/mL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	93	86 (92,5)			42	37 (88,1)	1,66 [0,49; 5,57], 0,4118 1,05 [0,93; 1,19], 0,4484
G292-0104	331	313 (94,6)			336	313 (93,2)	1,28 [0,68; 2,41], 0,4503 1,02 [0,98; 1,06], 0,4492
G292-0111	339	316 (93,2)			336	297 (88,4)	1,80 [1,05; 3,09], 0,0319 1,05 [1,00; 1,11], 0,0309
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			236	201 (85,2)	230	206 (89,6)	0,67 [0,38; 1,17], 0,1555 0,95 [0,89; 1,02], 0,1537
G236-0104			18	15 (83,3)	37	35 (94,6)	0,29 [0,04; 1,89], 0,1936 0,88 [0,71; 1,10], 0,2599

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
>100.000 Kopien/mL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	19	13 (68,4)			16	14 (87,5)	0,31 [0,05; 1,82], 0,1939 0,78 [0,55; 1,12], 0,1772
G292-0104	104	92 (88,5)			96	86 (89,6)	0,89 [0,37; 2,17], 0,8001 0,99 [0,90; 1,09], 0,7997
G292-0111	92	79 (85,9)			99	88 (88,9)	0,76 [0,32; 1,79], 0,5302 0,97 [0,87; 1,08], 0,5316
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			116	95 (81,9)	118	99 (83,9)	0,87 [0,44; 1,72], 0,6844 0,98 [0,87; 1,10], 0,6845
G236-0104			5	4 (80,0)	11	9 (81,8)	0,89 [0,06; 12,88], 0,9312 0,98 [0,58; 1,64], 0,9324

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

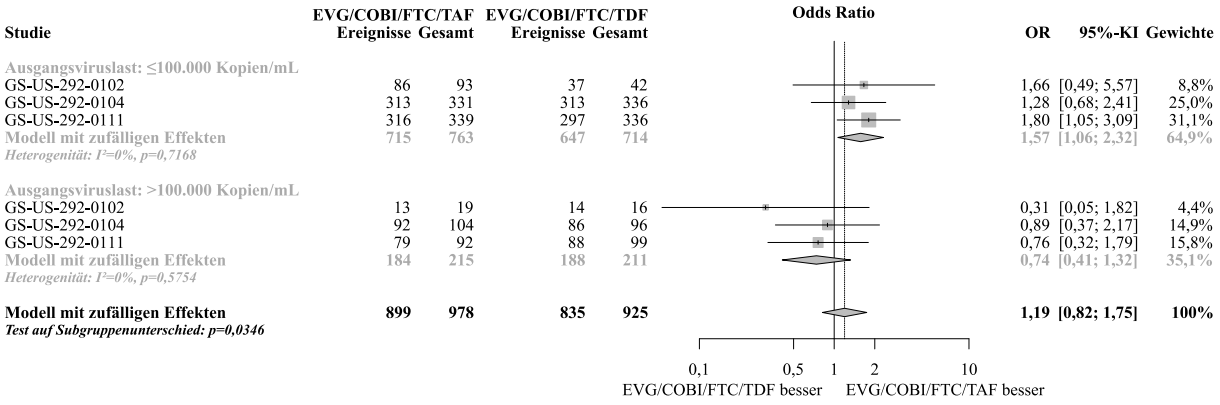


Abbildung 136: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

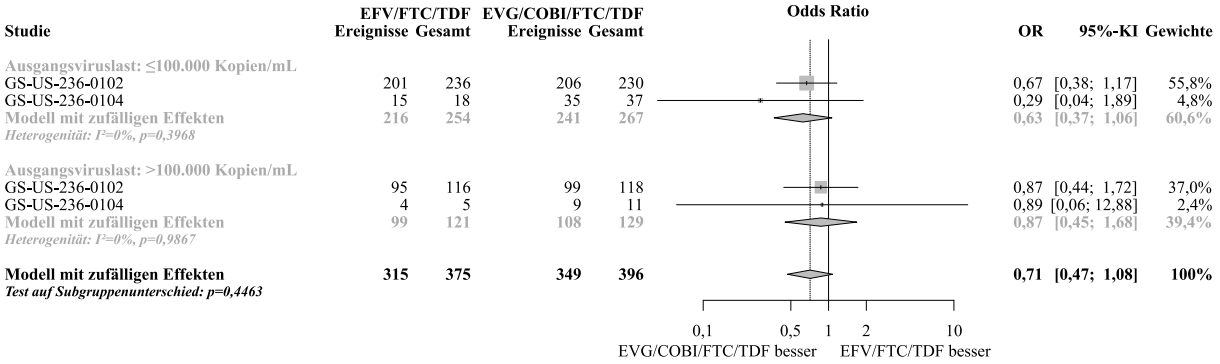


Abbildung 137: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-149: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu virologischem Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Ausgangsviruslast			
≤100.000 Kopien/mL	1,57 [1,06; 2,32], 0,0228 1,03 [1,00; 1,06], 0,0387	0,63 [0,37; 1,06], 0,0838 0,94 [0,88; 1,01], 0,0894	2,51 [1,30; 4,86], 0,0062 1,09 [1,02; 1,17], 0,0167
>100.000 Kopien/mL	0,74 [0,41; 1,32], 0,3075 0,97 [0,90; 1,04], 0,3882	0,87 [0,45; 1,68], 0,6780 0,98 [0,87; 1,09], 0,6781	0,85 [0,35; 2,05], 0,7157 0,99 [0,87; 1,14], 0,9166
Interaktionstest	0,0346 0,1122	0,4463 0,6216	0,0532 0,2196

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

CD4-Zellzahl zu Baseline

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-150: Subgruppenanalyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 48)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
≤350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	46	37 (80,4)			25	20 (80,0)	1,03 [0,30; 3,49], 0,9649 1,01 [0,79; 1,28], 0,9650
G292-0104	161	144 (89,4)			164	153 (93,3)	0,61 [0,28; 1,34], 0,2196 0,96 [0,90; 1,03], 0,2180
G292-0111	169	154 (91,1)			154	133 (86,4)	1,62 [0,80; 3,27], 0,1774 1,06 [0,98; 1,14], 0,1800
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			147	123 (83,7)	155	129 (83,2)	1,03 [0,56; 1,90], 0,9167 1,01 [0,91; 1,11], 0,9167
G236-0104			8	6 (75,0)	24	23 (95,8)	0,13 [0,01; 1,69], 0,1193 0,78 [0,52; 1,18], 0,2398
>350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	66	62 (93,9)			33	31 (93,9)	1,00 [0,17; 5,76], 1,0000 1,00 [0,90; 1,11], 1,0000
G292-0104	274	261 (95,3)			268	246 (91,8)	1,80 [0,89; 3,64], 0,1049 1,04 [0,99; 1,08], 0,1027
G292-0111	261	240 (92,0)			281	252 (89,7)	1,32 [0,73; 2,37], 0,3617 1,03 [0,97; 1,08], 0,3588
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			205	173 (84,4)	193	176 (91,2)	0,52 [0,28; 0,98], 0,0415 0,93 [0,86; 1,00], 0,0385
G236-0104			15	13 (86,7)	24	21 (87,5)	0,93 [0,14; 6,32], 0,9396 0,99 [0,77; 1,27], 0,9401

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

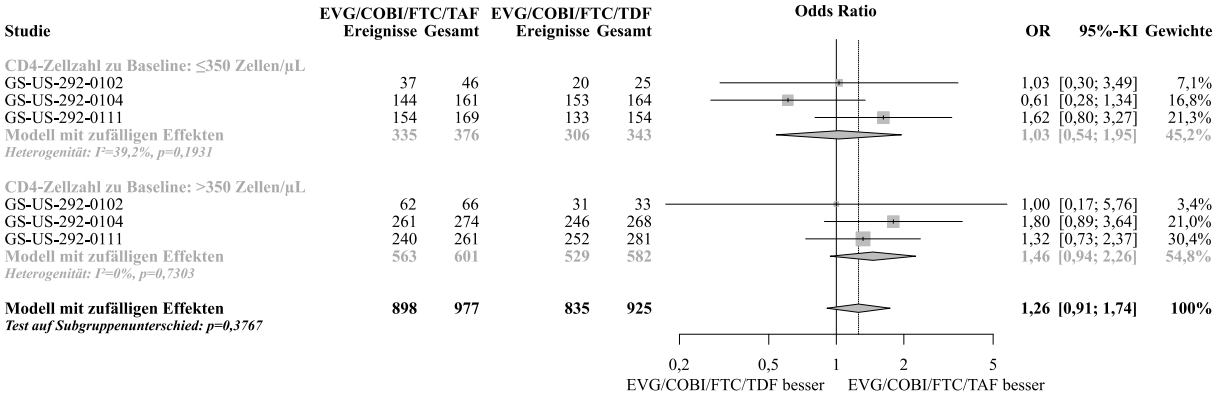


Abbildung 138: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

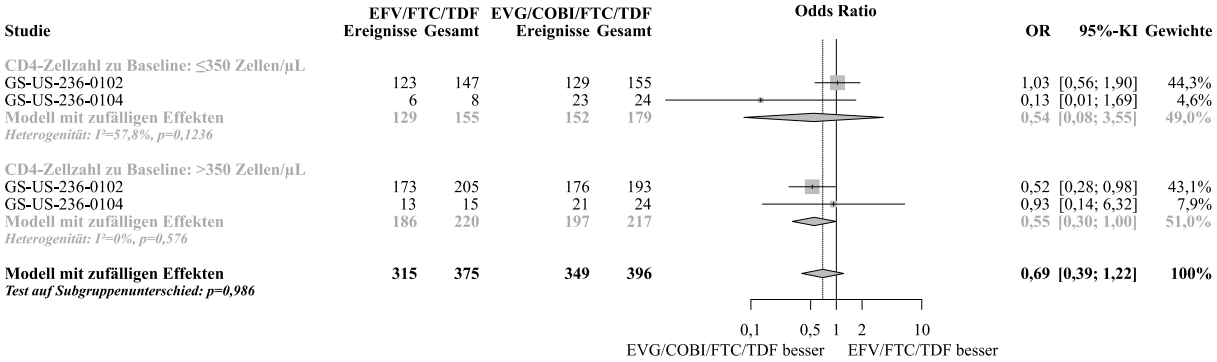


Abbildung 139: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu virologischem Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
CD4-Zellzahl zu Baseline			
≤350 Zellen/µL	1,03 [0,54; 1,95], 0,9383 1,00 [0,93; 1,08], 0,9437	0,54 [0,08; 3,55], 0,5229 0,96 [0,80; 1,16], 0,6852	1,89 [0,26; 13,78], 0,5290 1,04 [0,85; 1,28], 0,6867
>350 Zellen/µL	1,46 [0,94; 2,26], 0,0924 1,03 [1,00; 1,06], 0,0797	0,55 [0,30; 1,00], 0,0497 0,93 [0,87; 1,00], 0,0448	2,64 [1,26; 5,52], 0,0099 1,11 [1,02; 1,20], 0,0106
Interaktionstest	0,3767 0,5182	0,986 0,7449	0,7579 0,5876

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Woche 96

Alter

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-152: Subgruppenanalyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Alter aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 96)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
<40 Jahre							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	306	275 (89,9)			273	240 (87,9)	1,22 [0,73; 2,05], 0,4539 1,02 [0,96; 1,08], 0,4559
G292-0111	288	233 (80,9)			278	223 (80,2)	1,04 [0,69; 1,58], 0,8364 1,01 [0,93; 1,09], 0,8365
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			197	162 (82,2)	200	165 (82,5)	0,98 [0,59; 1,65], 0,9445 1,00 [0,91; 1,09], 0,9445

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
≥40 Jahre							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	129	113 (87,6)			159	141 (88,7)	0,90 [0,44; 1,85], 0,7772 0,99 [0,91; 1,08], 0,7782
G292-0111	143	129 (90,2)			157	135 (86,0)	1,50 [0,74; 3,06], 0,2633 1,05 [0,97; 1,14], 0,2581
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			155	125 (80,6)	148	128 (86,5)	0,65 [0,35; 1,21], 0,1729 0,93 [0,84; 1,03], 0,1706

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

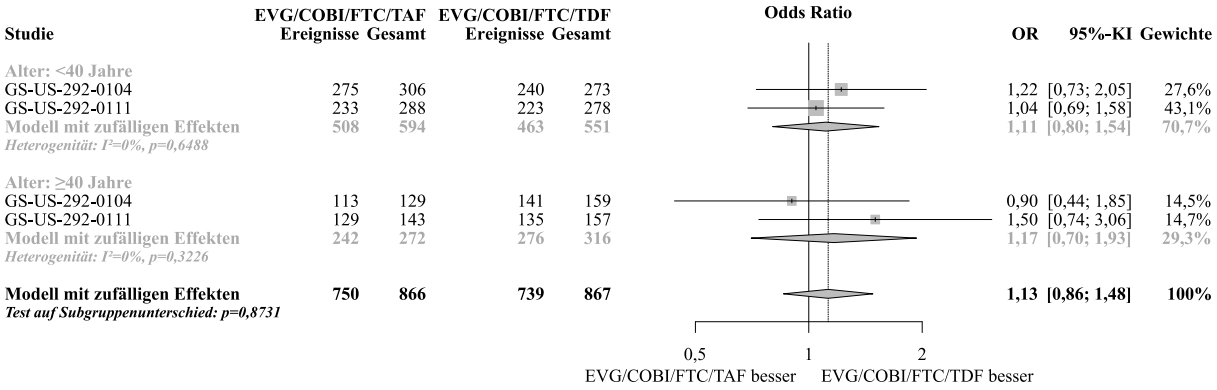


Abbildung 140: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Alter aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-153: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu virologischem Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Alter			
<40 Jahre	1,11 [0,80; 1,54], 0,5291 1,02 [0,97; 1,07], 0,4675	0,98 [0,59; 1,65], 0,9445 1,00 [0,91; 1,09], 0,9445	1,13 [0,61; 2,08], 0,6934 1,02 [0,92; 1,13], 0,6923
≥40 Jahre	1,17 [0,70; 1,93], 0,5521 1,02 [0,96; 1,08], 0,5389	0,65 [0,35; 1,21], 0,1729 0,93 [0,84; 1,03], 0,1706	1,79 [0,81; 3,98], 0,1524 1,09 [0,97; 1,23], 0,1358
Interaktionstest	0,8731 0,9750	0,3169 0,3335	0,3695 0,3908

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Geschlecht

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-154: Subgruppenanalyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 96)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Männlich							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	364	324 (89)			376	331 (88)	1,10 [0,70; 1,73], 0,6763 1,01 [0,96; 1,06], 0,6761
G292-0111	369	311 (84,3)			364	300 (82,4)	1,14 [0,78; 1,69], 0,4983 1,02 [0,96; 1,09], 0,4984
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			316	259 (82)	307	260 (84,7)	0,82 [0,54; 1,25], 0,3617 0,97 [0,90; 1,04], 0,3610

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
Weiblich							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	71	64 (90,1)			56	50 (89,3)	1,10 [0,35; 3,47], 0,8746 1,01 [0,90; 1,14], 0,8752
G292-0111	62	51 (82,3)			71	58 (81,7)	1,04 [0,43; 2,52], 0,9323 1,01 [0,86; 1,18], 0,9322
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			36	28 (77,8)	41	33 (80,5)	0,85 [0,28; 2,55], 0,7701 0,97 [0,77; 1,22], 0,7710

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

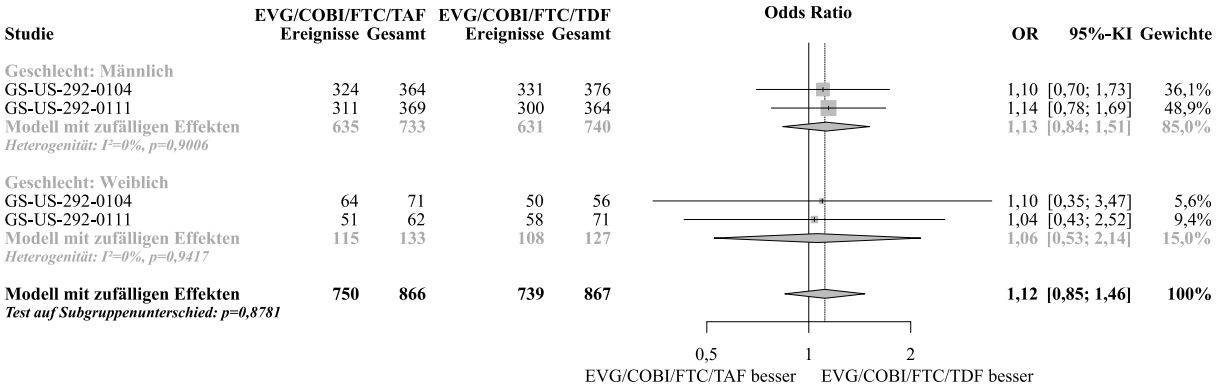


Abbildung 141: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-155: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu virologischem Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Geschlecht			
Männlich	1,13 [0,84; 1,51], 0,4320 1,02 [0,98; 1,06], 0,4536	0,82 [0,54; 1,25], 0,3617 0,97 [0,90; 1,04], 0,3610	1,37 [0,82; 2,29], 0,2310 1,05 [0,97; 1,14], 0,2438
Weiblich	1,06 [0,53; 2,14], 0,8701 1,01 [0,92; 1,11], 0,8597	0,85 [0,28; 2,55], 0,7701 0,97 [0,77; 1,22], 0,7710	1,25 [0,34; 4,62], 0,7381 1,04 [0,81; 1,34], 0,7365
Interaktionstest	0,8781 0,8965	0,9570 0,9902	0,8978 0,9680

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Rasse

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-156: Subgruppenanalyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 96)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Kaukasisch							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	250	228 (91,2)			255	226 (88,6)	1,33 [0,74; 2,38], 0,3386 1,03 [0,97; 1,09], 0,3373
G292-0111	235	199 (84,7)			243	204 (84)	1,06 [0,65; 1,73], 0,8263 1,01 [0,93; 1,09], 0,8262
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			227	193 (85)	214	182 (85)	1,00 [0,59; 1,68], 0,9942 1,00 [0,92; 1,08], 0,9942

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Nicht-kaukasisch							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	185	160 (86,5)			177	155 (87,6)	0,91 [0,49; 1,68], 0,7591 0,99 [0,91; 1,07], 0,7588
G292-0111	196	163 (83,2)			192	154 (80,2)	1,22 [0,73; 2,04], 0,4521 1,04 [0,94; 1,14], 0,4524
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			125	94 (75,2)	134	111 (82,8)	0,63 [0,34; 1,15], 0,1324 0,91 [0,80; 1,03], 0,1349

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

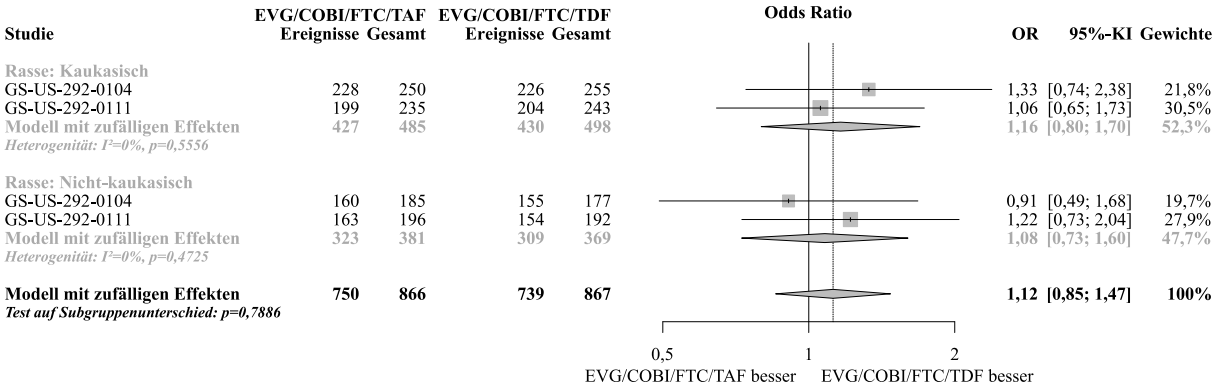


Abbildung 142: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Rasse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-157: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu virologischem Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Rasse			
Kaukasisch	1,16 [0,80; 1,70], 0,4324 1,02 [0,98; 1,07], 0,3693	1,00 [0,59; 1,68], 0,9942 1,00 [0,92; 1,08], 0,9942	1,17 [0,61; 2,22], 0,6422 1,02 [0,93; 1,12], 0,6416
Nicht-kaukasisch	1,08 [0,73; 1,60], 0,7050 1,01 [0,95; 1,07], 0,8030	0,63 [0,34; 1,15], 0,1324 0,91 [0,80; 1,03], 0,1349	1,72 [0,83; 3,54], 0,1424 1,11 [0,96; 1,28], 0,1454
Interaktionstest	0,7886 0,7276	0,2570 0,1983	0,4323 0,3329

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Ausgangsviruslast

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-158: Subgruppenanalyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 96)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
≤100.000 Kopien/mL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	331	303 (91,5)			336	297 (88,4)	1,42 [0,85; 2,37], 0,1779 1,04 [0,98; 1,09], 0,1764
G292-0111	339	284 (83,8)			336	276 (82,1)	1,12 [0,75; 1,68], 0,5727 1,02 [0,95; 1,09], 0,5728
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			236	191 (80,9)	230	197 (85,7)	0,71 [0,44; 1,16], 0,1736 0,94 [0,87; 1,03], 0,1725

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
>100.000 Kopien/mL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	104	85 (81,7)			96	84 (87,5)	0,64 [0,29; 1,40], 0,2625 0,93 [0,83; 1,05], 0,2581
G292-0111	92	78 (84,8)			99	82 (82,8)	1,16 [0,53; 2,50], 0,7145 1,02 [0,90; 1,16], 0,7139
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			116	96 (82,8)	118	96 (81,4)	1,10 [0,56; 2,15], 0,7799 1,02 [0,90; 1,15], 0,7798

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

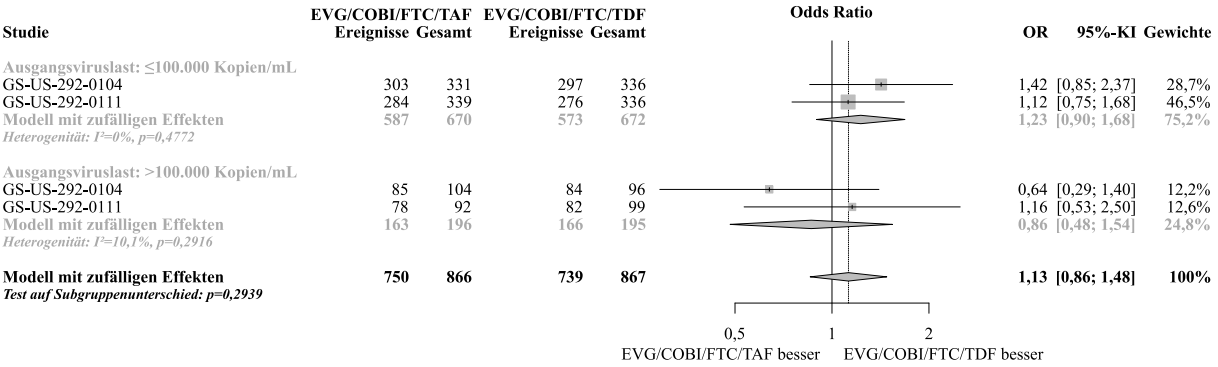


Abbildung 143: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-159: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu virologischem Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Ausgangsviruslast			
≤100.000 Kopien/mL	1,23 [0,90; 1,68], 0,2020 1,03 [0,99; 1,07], 0,1551	0,71 [0,44; 1,16], 0,1736 0,94 [0,87; 1,03], 0,1725	1,73 [0,96; 3,10], 0,0666 1,09 [1,00; 1,19], 0,0634
>100.000 Kopien/mL	0,86 [0,48; 1,54], 0,6168 0,98 [0,89; 1,07], 0,5895	1,10 [0,56; 2,15], 0,7799 1,02 [0,90; 1,15], 0,7798	0,78 [0,32; 1,90], 0,5898 0,96 [0,83; 1,11], 0,5844
Interaktionstest	0,2939 0,2803	0,3025 0,3180	0,1442 0,1521

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

CD4-Zellzahl zu Baseline

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-160: Subgruppenanalyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 96)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
≤350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	161	133 (82,6)			164	149 (90,9)	0,48 [0,24; 0,93], 0,0307 0,91 [0,83; 0,99], 0,0300
G292-0111	169	147 (87)			154	126 (81,8)	1,48 [0,81; 2,72], 0,2018 1,06 [0,97; 1,17], 0,2047
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			147	118 (80,3)	155	124 (80)	1,02 [0,58; 1,79], 0,9528 1,00 [0,90; 1,12], 0,9528

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
>350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	274	255 (93,1)			268	232 (86,6)	2,08 [1,16; 3,73], 0,0137 1,08 [1,02; 1,14], 0,0131
G292-0111	261	215 (82,4)			281	232 (82,6)	0,99 [0,63; 1,54], 0,9544 1,00 [0,92; 1,08], 0,9544
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			205	169 (82,4)	193	169 (87,6)	0,67 [0,38; 1,17], 0,1550 0,94 [0,87; 1,02], 0,1522

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

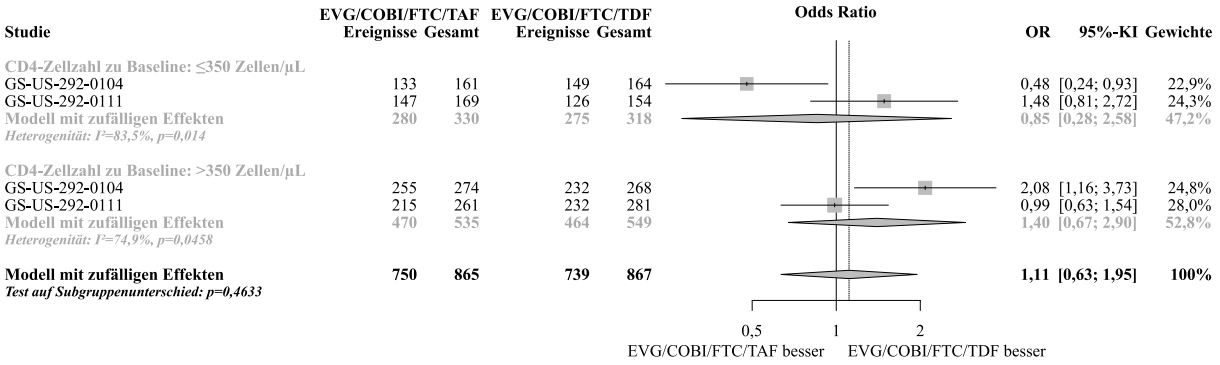


Abbildung 144: Meta-Analyse für virologisches Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-161: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu virologischem Ansprechen (Snapshot), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
CD4-Zellzahl zu Baseline			
≤350 Zellen/µL	0,85 [0,28; 2,58], 0,7748 0,98 [0,84; 1,14], 0,8158	1,02 [0,58; 1,79], 0,9528 1,00 [0,90; 1,12], 0,9528	0,84 [0,24; 2,91], 0,7781 0,98 [0,81; 1,18], 0,8236
>350 Zellen/µL	1,40 [0,67; 2,90], 0,3682 1,04 [0,97; 1,12], 0,3022	0,67 [0,38; 1,17], 0,1550 0,94 [0,87; 1,02], 0,1522	2,10 [0,84; 5,26], 0,1143 1,11 [0,99; 1,24], 0,0795
Interaktionstest	0,4633 0,5076	0,2976 0,3658	0,2443 0,2804

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

4.3.2.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Woche 48

CD4-Zellzahl zu Baseline

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-162: Subgruppenanalyse für die Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 48)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**Veränderung MW (SD)**	**N**	**Veränderung MW (SD)**	**N**	**Veränderung MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
≤350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	46	195 (135,8)			25	222 (93,4)	-27,00 [-80,67; 26,67], 0,3241
G292-0104	159	216 (146,2)			163	227 (128,6)	-11,00 [-41,10; 19,10], 0,4739
G292-0111	168	234 (149,6)			153	211 (137,4)	23,00 [-8,40; 54,40], 0,1511

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**Veränderung MW (SD)**	**N**	**Veränderung MW (SD)**	**N**	**Veränderung MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			147	200 (124,2)	155	215 (151,6)	-15,00 [-46,19; 16,19], 0,3459
>350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	66	153 (145,3)			33	183 (134,4)	-30,00 [-87,72; 27,72], 0,3083
G292-0104	273	240 (201,2)			268	215 (201,0)	25,00 [-8,89; 58,89], 0,1483
G292-0111	259	217 (189,1)			279	186 (177,9)	31,00 [-0,08; 62,08], 0,0506
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			205	188 (172,4)	193	243 (178,3)	-55,00 [-89,49; -20,51], 0,0018

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

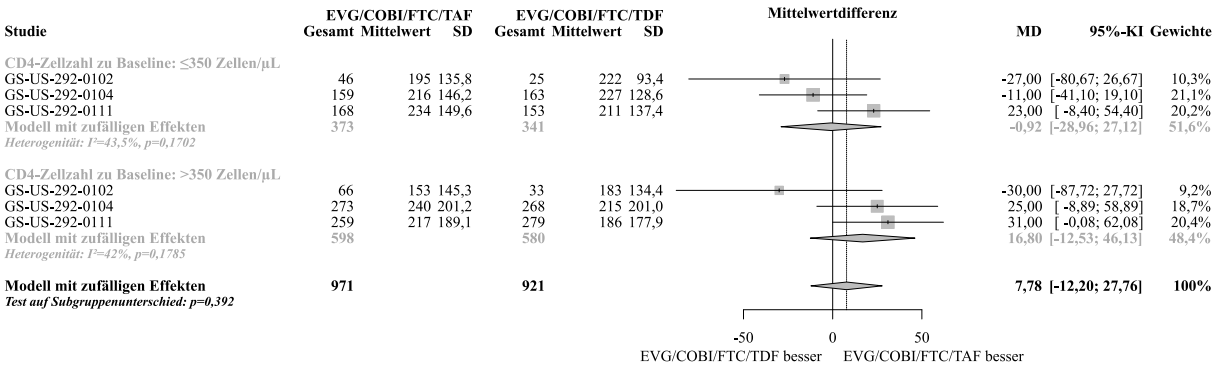


Abbildung 145: Meta-Analyse für die Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (MD, REM, Woche 48)

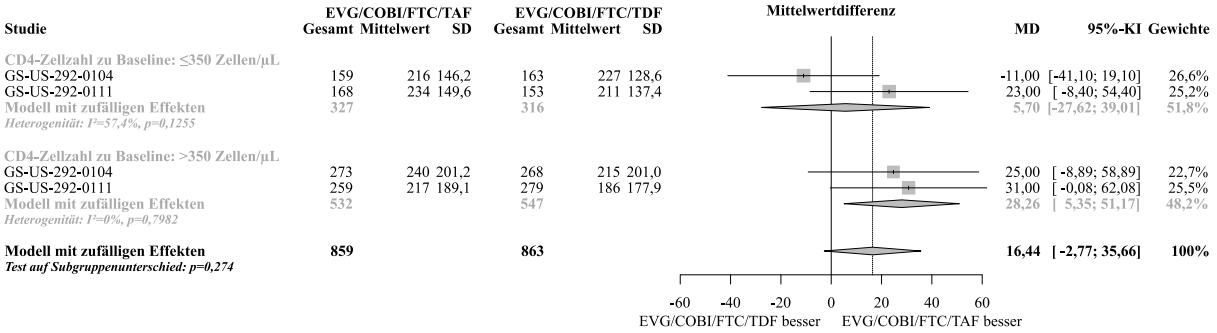


Abbildung 146: Meta-Analyse für die Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, unter Ausschluss der Studie G292-0102)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-163: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu der Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **MD [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **MD [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **MD [95%-KI], p-Wert**
CD4-Zellzahl zu Baseline			
Unter Einschluss der Studie G292-0102			
≤350 Zellen/µL	-0,92 [-28,96; 27,12], 0,9487	-15,00 [-46,19; 16,19], 0,3459	14,08 [-27,86; 56,02], 0,5106
>350 Zellen/µL	16,80 [-12,53; 46,13], 0,2615 SMD: 0,11 [-0,03; 0,25]	-55,00 [-89,49; -20,51], 0,0018 SMD: -0,31 [-0,51; -0,12]	71,80 [26,53; 117,08], 0,0019 SMD: 0,42 [0,18; 0,67]
Interaktionstest	0,392	0,0918	0,0668
Unter Ausschluss der Studie G292-0102			
≤350 Zellen/µL	5,70 [-27,62; 39,01], 0,7376	-15,00 [-46,19; 16,19], 0,3459	20,70 [-24,94; 66,33], 0,3741
>350 Zellen/µL	28,26 [5,35; 51,17], 0,0156 SMD: 0,15 [0,03; 0,27]	-55,00 [-89,49; -20,51], 0,0018 SMD: -0,31 [-0,51; -0,12]	83,26 [41,85; 124,67], <0,0001 SMD: 0,46 [0,23; 0,69]
Interaktionstest	0,274	0,0918	0,0466

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Woche 96

CD4-Zellzahl zu Baseline

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-164: Subgruppenanalyse für die Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 96)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**Veränderung MW (SD)**	**N**	**Veränderung MW (SD)**	**N**	**Veränderung MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
≤350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	159	270 (160,9)			163	270 (152,3)	0,00 [-34,24; 34,24], 1,0000
G292-0111	168	274 (145,0)			153	285 (163,8)	-11,00 [-44,98; 22,98], 0,5257
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			147	255 (149,6)	155	261 (176,5)	-6,00 [-42,84; 30,84], 0,7495
>350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	273	279 (223,7)			268	264 (236,9)	15,00 [-23,84; 53,84], 0,4491
G292-0111	259	269 (210,0)			279	231 (191,3)	38,00 [3,97; 72,03], 0,0286
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			205	241 (212,0)	193	291 (236,9)	-50,00 [-94,26; -5,74], 0,0268

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

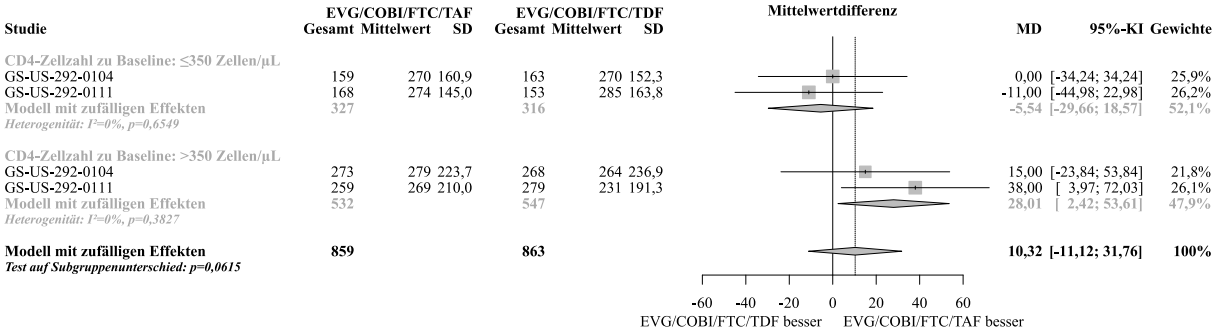


Abbildung 147: Meta-Analyse für die Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (MD, REM, Woche 96)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-165: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu der Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **MD [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **MD [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **MD [95%-KI], p-Wert**
CD4-Zellzahl zu Baseline			
≤350 Zellen/µL	-5,54 [-29,66; 18,57], 0,6524	-6,00 [-42,84; 30,84], 0,7495	0,46 [-43,57; 44,49], 0,9837
>350 Zellen/µL	28,01 [2,42; 53,61], 0,0319 SMD: 0,13 [0,01; 0,25]	-50,00 [-94,26; -5,74], 0,0268 SMD: -0,22 [-0,42; -0,03]	78,01 [26,88; 129,14], 0,0028 SMD: 0,35 [0,12; 0,58]
Interaktionstest	0,0615	0,1342	0,0243

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

4.3.2.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für Mortalität

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM und/oder der zVT wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.2.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Woche 48

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Woche 96

Alter

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-166: Subgruppenanalyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT-Population, Woche 48)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
<40 Jahre							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	306	289 (94,4)			273	257 (94,1)	1,06 [0,52; 2,14], 0,8743 1,00 [0,96; 1,04], 0,8745
G292-0111	288	265 (92)			278	264 (95)	0,61 [0,31; 1,21], 0,1592 0,97 [0,93; 1,01], 0,1549
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			197	189 (95,9)	200	194 (97)	0,73 [0,25; 2,15], 0,5681 0,99 [0,95; 1,03], 0,5672
≥40 Jahre							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	129	121 (93,8)			159	153 (96,2)	0,59 [0,20; 1,76], 0,3454 0,97 [0,92; 1,03], 0,3537
G292-0111	143	132 (92,3)			157	149 (94,9)	0,64 [0,25; 1,65], 0,3595 0,97 [0,92; 1,03], 0,3616
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			155	153 (98,7)	148	143 (96,6)	2,67 [0,51; 14,01], 0,2441 1,02 [0,99; 1,06], 0,2324

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

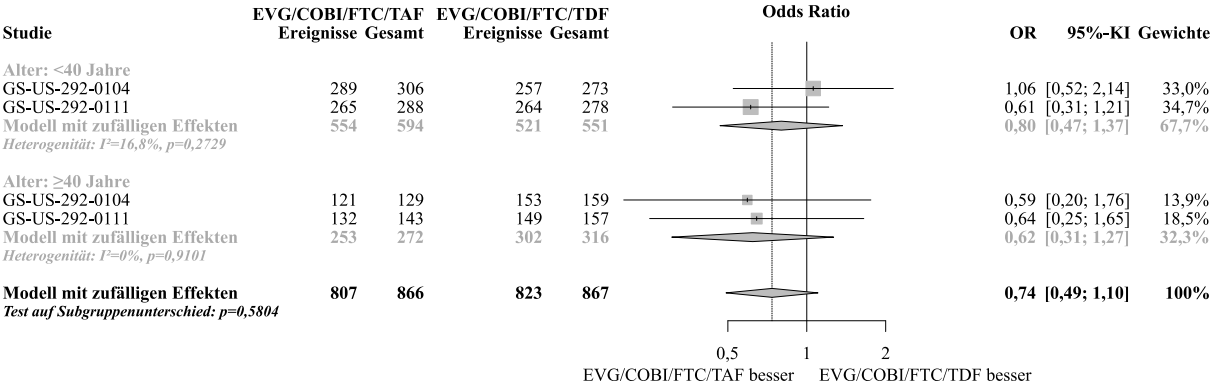


Abbildung 148: Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-167: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Alter			
<40 Jahre	0,80 [0,47; 1,37], 0,4156 0,99 [0,95; 1,02], 0,4505	0,73 [0,25; 2,15], 0,5681 0,99 [0,95; 1,03], 0,5672	1,09 [0,33; 3,65], 0,8833 1,00 [0,95; 1,05], 0,9344
≥40 Jahre	0,62 [0,31; 1,27], 0,1901 0,97 [0,94; 1,01], 0,1936	2,67 [0,51; 14,01], 0,2441 1,02 [0,99; 1,06], 0,2324	0,23 [0,04; 1,41], 0,1125 0,95 [0,90; 1,01], 0,0776
Interaktionstest	0,5804 0,6172	0,1973 0,2088	0,1612 0,2227

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

4.3.2.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Woche 48

Rasse

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-168: Subgruppenanalyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
Kaukasisch							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	74	8 (10,8)			40	1 (2,5)	4,73 [0,57; 39,23], 0,1502 4,32 [0,56; 33,36], 0,1601
G292-0104	250	23 (9,2)			255	18 (7,1)	1,33 [0,70; 2,54], 0,3797 1,30 [0,72; 2,35], 0,3801
G292-0111	235	18 (7,7)			243	14 (5,8)	1,36 [0,66; 2,79], 0,4079 1,33 [0,68; 2,61], 0,4083
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			227	10 (4,4)	214	25 (11,7)	0,35 [0,16; 0,74], 0,0065 0,38 [0,19; 0,77], 0,0070
G236-0104			18	1 (5,6)	33	1 (3,0)	1,88 [0,11; 32,01], 0,6617 1,83 [0,12; 27,60], 0,6613
Nicht-kaukasisch							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	38	2 (5,3)			18	2 (11,1)	0,44 [0,06; 3,44], 0,4374 0,47 [0,07; 3,10], 0,4355
G292-0104	185	14 (7,6)			177	11 (6,2)	1,24 [0,55; 2,80], 0,6124 1,22 [0,57; 2,61], 0,6126
G292-0111	196	15 (7,7)			192	16 (8,3)	0,91 [0,44; 1,90], 0,8049 0,92 [0,47; 1,80], 0,8049
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			125	14 (11,2)	134	16 (11,9)	0,93 [0,43; 1,99], 0,8524 0,94 [0,48; 1,84], 0,8525
G236-0104			5	0	15	1 (6,7)	0,88 [0,03; 24,99], 0,9397 0,89 [0,04; 18,96], 0,9399

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

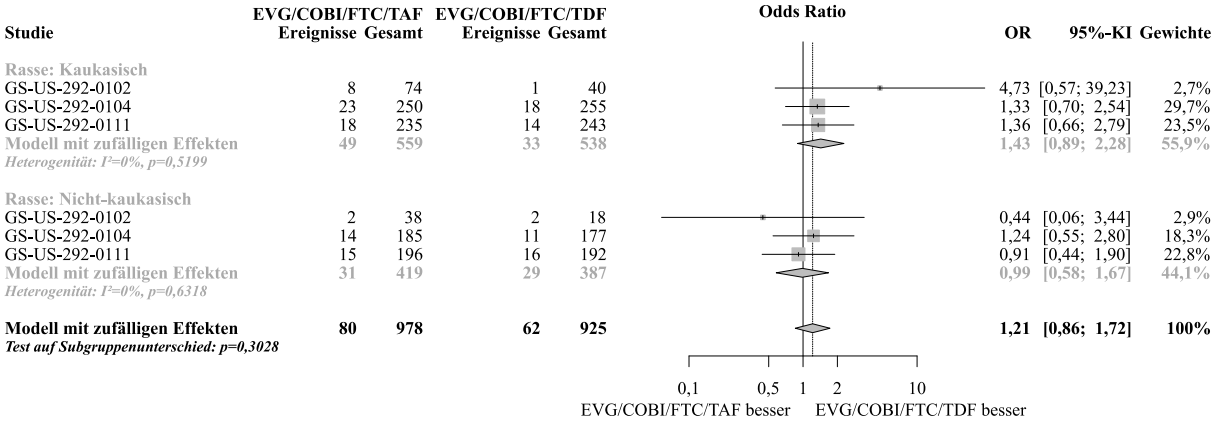


Abbildung 149: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Rasse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

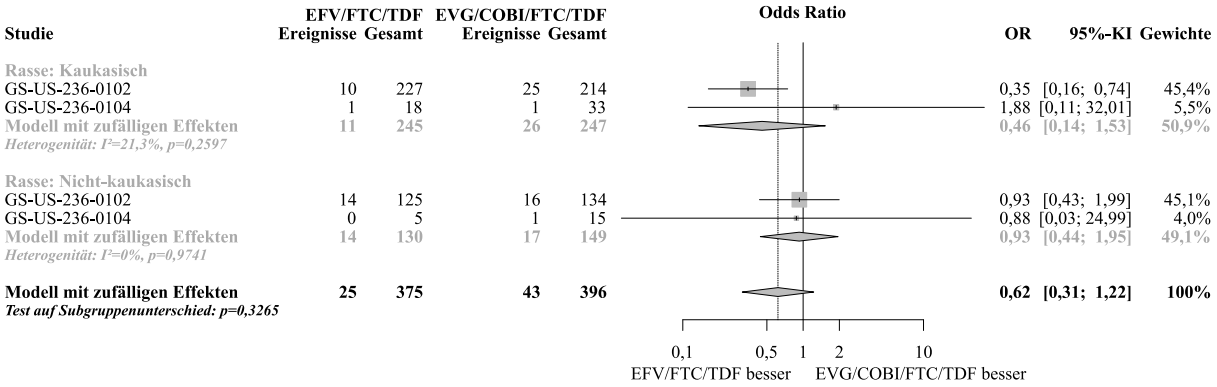


Abbildung 150: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Rasse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-169: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Rasse			
Kaukasisch	1,43 [0,89; 2,28], 0,1349 1,39 [0,90; 2,14], 0,1398	0,46 [0,14; 1,53], 0,2028 0,47 [0,16; 1,40], 0,1771	3,14 [0,86; 11,48], 0,0841 2,93 [0,91; 9,45], 0,0716
Nicht-kaukasisch	0,99 [0,58; 1,67], 0,9594 0,99 [0,61; 1,61], 0,9546	0,93 [0,44; 1,95], 0,8429 0,94 [0,48; 1,81], 0,8432	1,06 [0,43; 2,65], 0,8949 1,05 [0,46; 2,39], 0,9005
Interaktionstest	0,3028 0,3057	0,3265 0,293	0,1811 0,1604

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Woche 96

Rasse

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-170: Subgruppenanalyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Kaukasisch							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	250	33 (13,2)			255	31 (12,2)	1,10 [0,65; 1,86], 0,7247 1,09 [0,69; 1,72], 0,7247
G292-0111	235	25 (10,6)			243	20 (8,2)	1,33 [0,72; 2,46], 0,3687 1,29 [0,74; 2,26], 0,3691
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			227	16 (7)	214	34 (15,9)	0,40 [0,21; 0,75], 0,0043 0,44 [0,25; 0,78], 0,0047

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
Nicht-kaukasisch							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	185	21 (11,4)			177	16 (9)	1,29 [0,65; 2,56], 0,4688 1,26 [0,68; 2,33], 0,4694
G292-0111	196	18 (9,2)			192	20 (10,4)	0,87 [0,44; 1,70], 0,6831 0,88 [0,48; 1,61], 0,6831
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			125	17 (13,6)	134	22 (16,4)	0,80 [0,40; 1,59], 0,5268 0,83 [0,46; 1,49], 0,5275

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

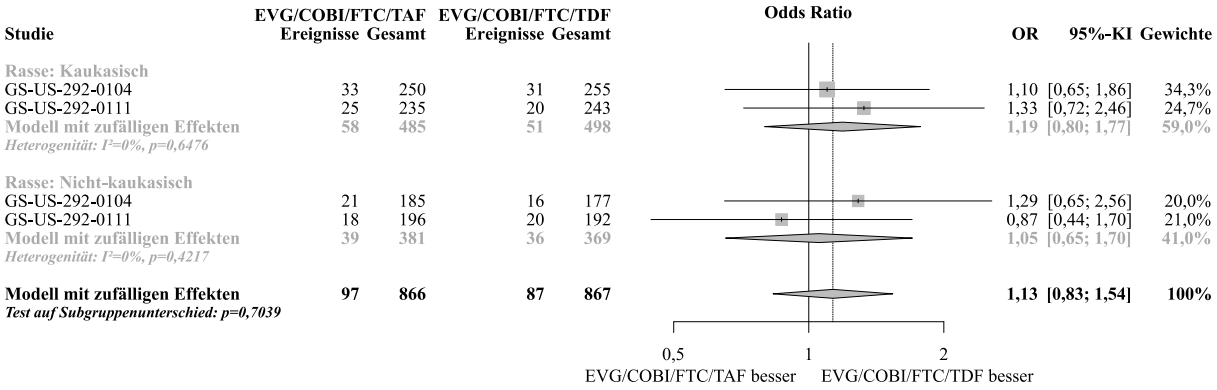


Abbildung 151: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Rasse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-171: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Rasse			
Kaukasisch	1,19 [0,80; 1,77], 0,3951 1,16 [0,82; 1,66], 0,4002	0,40 [0,21; 0,75], 0,0043 0,44 [0,25; 0,78], 0,0047	2,96 [1,41; 6,23], 0,0042 2,62 [1,35; 5,11], 0,0045
Nicht-kaukasisch	1,05 [0,65; 1,70], 0,8302 1,05 [0,68; 1,61], 0,8297	0,80 [0,40; 1,59], 0,5268 0,83 [0,46; 1,49], 0,5275	1,32 [0,57; 3,04], 0,5212 1,27 [0,61; 2,62], 0,5248
Interaktionstest	0,7039 0,7132	0,1447 0,1311	0,1549 0,1471

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

4.3.2.1.3.2.6 Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Woche 48

Alter

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-172: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
<40 Jahre							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	73	8 (11,0)			32	1 (3,1)	3,82 [0,46; 31,86], 0,2163 3,51 [0,46; 26,89], 0,2273
G292-0104	306	23 (7,5)			273	13 (4,8)	1,63 [0,81; 3,28], 0,1742 1,58 [0,82; 3,05], 0,1754
G292-0111	288	25 (8,7)			278	37 (13,3)	0,62 [0,36; 1,06], 0,0800 0,65 [0,40; 1,05], 0,0809

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			197	16 (8,1)	200	27(13,5)	0,57 [0,29; 1,09], 0,0877 0,60 [0,33; 1,08], 0,0893
G236-0104			16	0	31	0	n.b. n.b.
≥40 Jahre							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	39	3 (7,7)			26	2 (7,7)	1,00 [0,16; 6,44], 1,0000 1,00 [0,18; 5,58], 1,0000
G292-0104	129	13 (10,1)			159	13 (8,2)	1,26 [0,56; 2,82], 0,5762 1,23 [0,59; 2,56], 0,5760
G292-0111	143	10 (7,0)			157	12 (7,6)	0,91 [0,38; 2,17], 0,8292 0,91 [0,41; 2,05], 0,8292
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			155	23 (14,8)	148	18 (12,2)	1,26 [0,65; 2,44], 0,4966 1,22 [0,69; 2,17], 0,4972
G236-0104			7	2 (28,6)	17	2 (11,8)	3,00 [0,33; 27,23], 0,3290 2,43 [0,42; 13,99], 0,3207

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

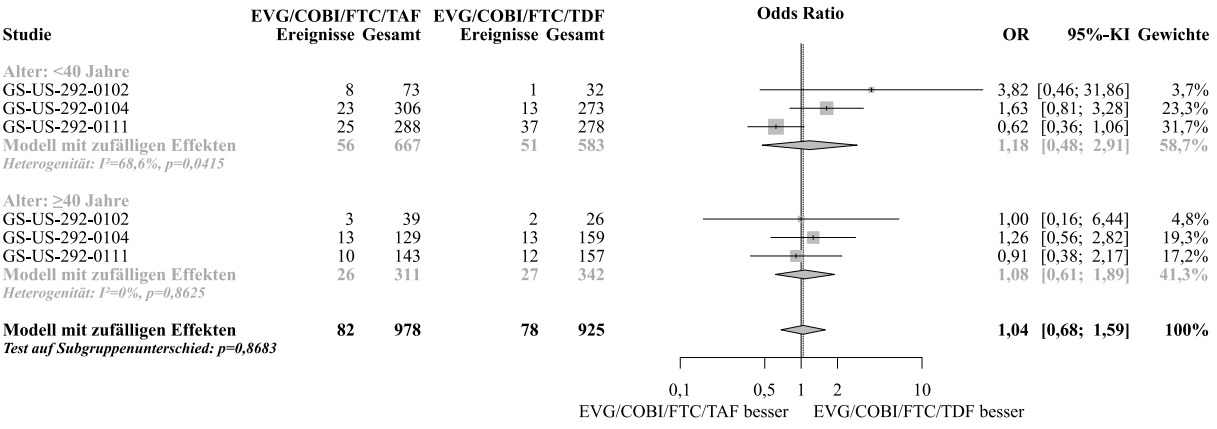


Abbildung 152: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach Alter aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

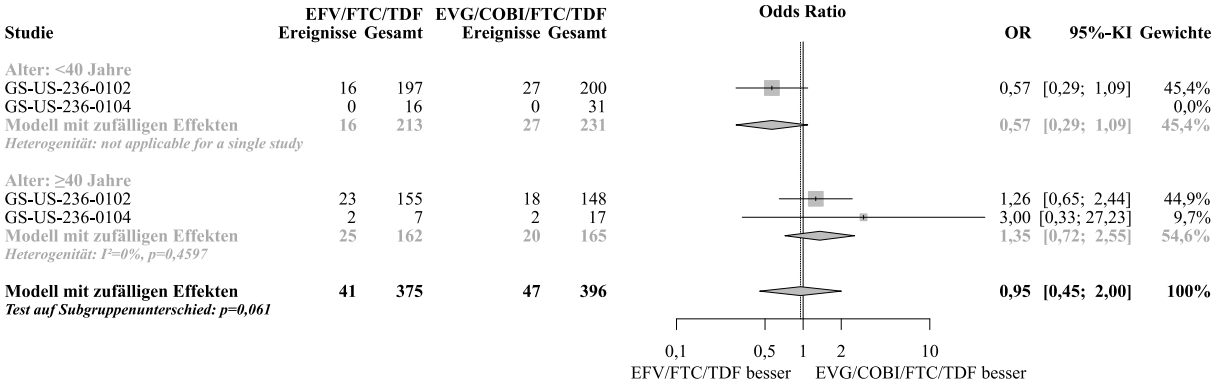


Abbildung 153: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach Alter aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-173: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen Grad 3-4, stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Alter			
<40 Jahre	1,18 [0,48; 2,91], 0,7246 1,16 [0,50; 2,67], 0,7267	0,57 [0,29; 1,09], 0,0877 0,60 [0,33; 1,08], 0,0893	2,08 [0,68; 6,33], 0,1988 1,93 [0,70; 5,34], 0,2062
≥40 Jahre	1,08 [0,61; 1,89], 0,8015 1,07 [0,64; 1,80], 0,7973	1,35 [0,72; 2,55], 0,3514 1,30 [0,76; 2,25], 0,3398	0,80 [0,34; 1,86], 0,5964 0,82 [0,39; 1,74], 0,6060
Interaktionstest	0,8683 0,8719	0,061 0,0582	0,1793 0,1858

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Rasse

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-174: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
Kaukasisch							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	74	8 (10,8)			40	1 (2,5)	4,73 [0,57; 39,23], 0,1502 4,32 [0,56; 33,36], 0,1601
G292-0104	250	22 (8,8)			255	14 (5,5)	1,66 [0,83; 3,33], 0,1519 1,60 [0,84; 3,06], 0,1529
G292-0111	235	17 (7,2)			243	18 (7,4)	0,97 [0,49; 1,94], 0,9420 0,98 [0,52; 1,85], 0,9420
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			227	17 (7,5)	214	25 (11,7)	0,61 [0,32; 1,17], 0,1367 0,64 [0,36; 1,15], 0,1377
G236-0104			18	1 (5,6)	33	1 (3,0)	1,88 [0,11; 32,01], 0,6617 1,83 [0,12; 27,60], 0,6613
Nicht-kaukasisch							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	38	3 (7,9)			18	2 (11,1)	0,69 [0,10; 4,51], 0,6947 0,71 [0,13; 3,89], 0,6934
G292-0104	185	14 (7,6)			177	12 (6,8)	1,13 [0,51; 2,51], 0,7717 1,12 [0,53; 2,35], 0,7718
G292-0111	196	18 (9,2)			192	31 (16,1)	0,53 [0,28; 0,98], 0,0413 0,57 [0,33; 0,98], 0,0427
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			125	22 (17,6)	134	20 (14,9)	1,22 [0,63; 2,36], 0,5599 1,18 [0,68; 2,05], 0,5600
G236-0104			5	1 (20,0)	15	1 (6,7)	3,50 [0,18; 69,34], 0,4109 3,00 [0,23; 39,61], 0,4040

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

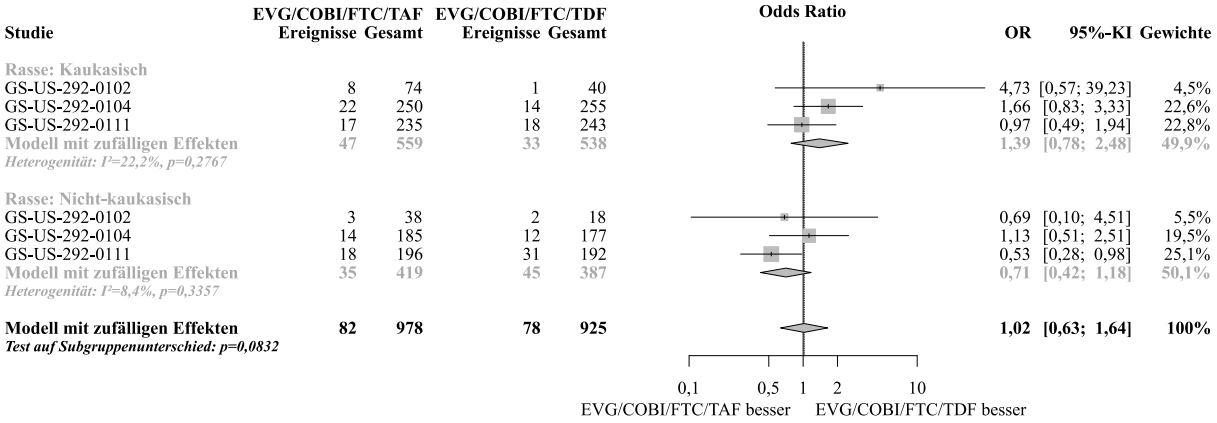


Abbildung 154: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach Rasse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

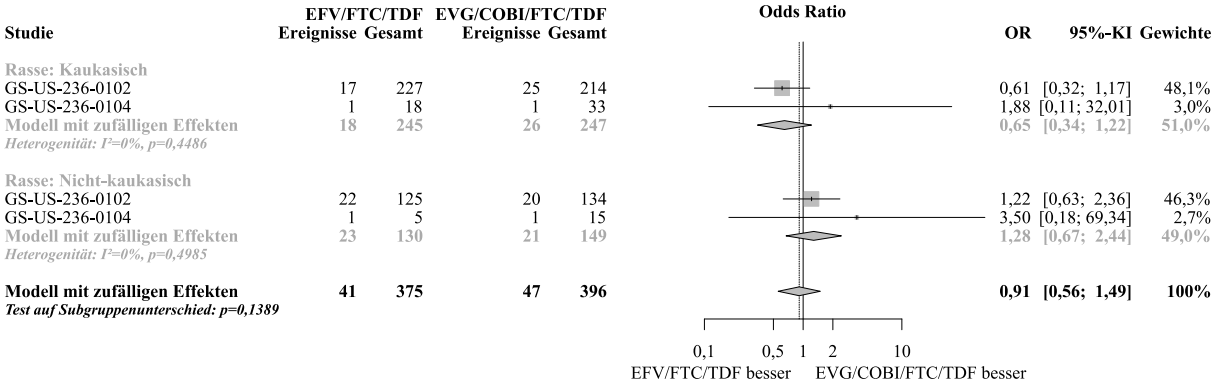


Abbildung 155: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach Rasse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-175: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen Grad 3-4, stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Rasse			
Kaukasisch	1,39 [0,78; 2,48], 0,2587 1,35 [0,80; 2,30], 0,2650	0,65 [0,34; 1,22], 0,1759 0,67 [0,38; 1,19], 0,1745	2,15 [0,92; 5,06], 0,0782 2,01 [0,92; 4,40], 0,0795
Nicht-kaukasisch	0,71 [0,42; 1,18], 0,1809 0,72 [0,47; 1,12], 0,1447	1,28 [0,67; 2,44], 0,4551 1,23 [0,71; 2,11], 0,4562	0,55 [0,24; 1,26], 0,1569 0,59 [0,29; 1,18], 0,1349
Interaktionstest	0,0832 0,0739	0,1389 0,1339	0,0244 0,0212

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

CD4-Zellzahl zu Baseline

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-176: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
≤350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	46	6 (13,0)			25	1 (4,0)	3,60 [0,41; 31,74], 0,2487 3,26 [0,42; 25,59], 0,2608
G292-0104	161	19 (11,8)			164	10 (6,1)	2,06 [0,93; 4,58], 0,0761 1,94 [0,93; 4,03], 0,0779
G292-0111	169	13 (7,7)			154	12 (7,8)	0,99 [0,44; 2,23], 0,9732 0,99 [0,46; 2,10], 0,9732
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			147	15 (10,2)	155	22 (14,2)	0,69 [0,34; 1,38], 0,2925 0,72 [0,39; 1,33], 0,2939
G236-0104			8	1 (12,5)	24	2 (8,3)	1,57 [0,12; 20,06], 0,7279 1,50 [0,16; 14,42], 0,7255

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
>350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	66	5 (7,6)			33	2 (6,1)	1,27 [0,23; 6,93], 0,7820 1,25 [0,26; 6,10], 0,7827
G292-0104	274	17 (6,2)			268	16 (6,0)	1,04 [0,52; 2,11], 0,9092 1,04 [0,54; 2,01], 0,9092
G292-0111	261	21 (8,0)			281	37 (13,2)	0,58 [0,33; 1,01], 0,0562 0,61 [0,37; 1,02], 0,0575
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			205	24 (11,7)	193	23 (11,9)	0,98 [0,53; 1,80], 0,9483 0,98 [0,57; 1,68], 0,9483
G236-0104			15	1 (6,7)	24	0	5,07 [0,19; 132,82], 0,3300 4,69 [0,20; 108,14], 0,3347

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

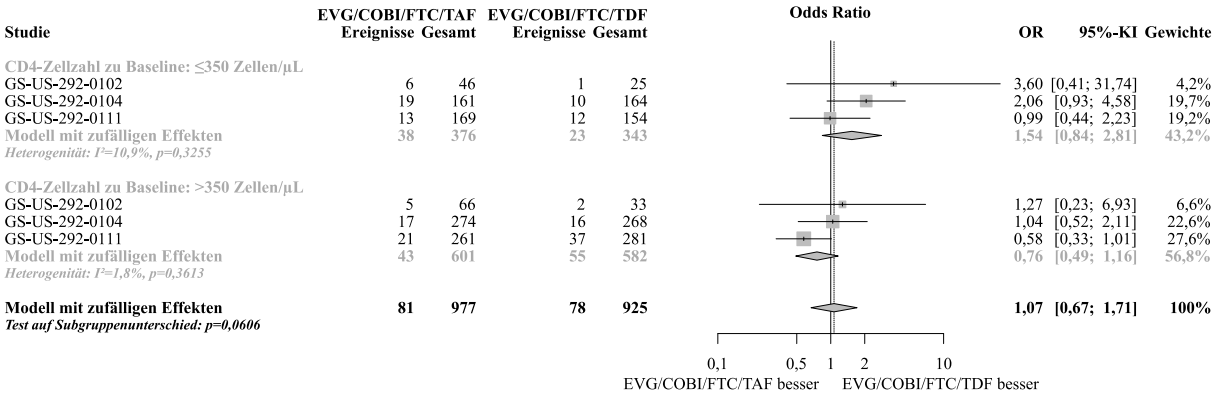


Abbildung 156: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

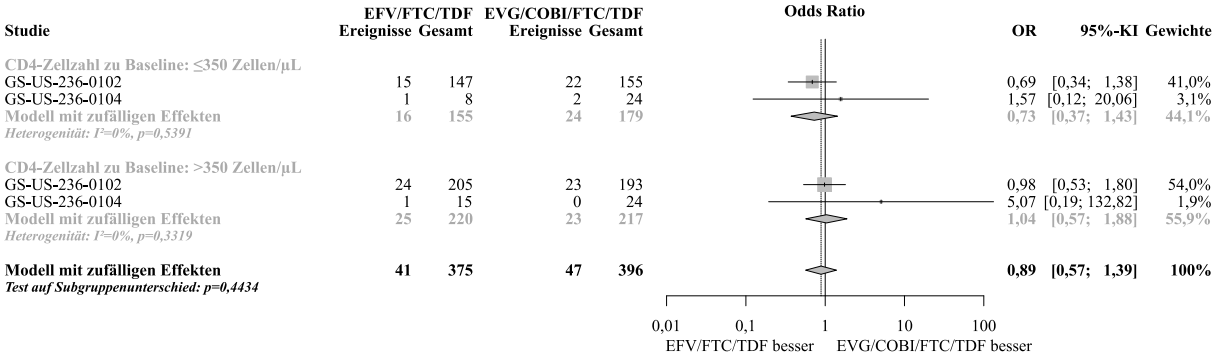


Abbildung 157: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-177: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen Grad 3-4, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
CD4-Zellzahl zu Baseline			
≤350 Zellen/µL	1,54 [0,84; 2,81], 0,1624 1,48 [0,85; 2,55], 0,1627	0,73 [0,37; 1,43], 0,3560 0,76 [0,42; 1,37], 0,3574	2,11 [0,85; 5,22], 0,1053 1,95 [0,87; 4,38], 0,1046
>350 Zellen/µL	0,76 [0,49; 1,16], 0,2034 0,77 [0,52; 1,14], 0,1854	1,04 [0,57; 1,88], 0,9086 1,03 [0,60; 1,74], 0,9213	0,73 [0,35; 1,53], 0,4019 0,75 [0,39; 1,44], 0,3865
Interaktionstest	0,0606 0,0567	0,4434 0,4514	0,0743 0,0710

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Woche 96

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.2.1.3.2.7 Subgruppenanalysen für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Woche 48

Alter

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-178: Subgruppenanalyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
<40 Jahre							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	73	4 (5,5)			32	0	POR: 4,40 [0,51; 38,15], 0,1790 4,21 [0,22; 80,51], 0,3399 4,01 [0,22; 72,42], 0,3464
G292-0104	306	3 (1,0)			273	1 (0,4)	POR: 2,44 [0,34; 17,49], 0,3736 2,69 [0,28; 26,04], 0,3922 2,68 [0,28; 25,58], 0,3926
G292-0111	288	3 (1,0)			278	4 (1,4)	POR: 0,72 [0,16; 3,21], 0,6693 0,72 [0,16; 3,25], 0,6704 0,72 [0,16; 3,21], 0,6705
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			197	5 (2,5)	200	6 (3,0)	POR: 0,84 [0,25; 2,79], 0,7795 0,84 [0,25; 2,81], 0,7794 0,85 [0,26; 2,73], 0,7795
G236-0104			16	1 (6,3)	31	0	POR: 18,87 [0,30; 1180,55], 0,1639 6,10 [0,23; 158,48], 0,2768 5,65 [0,24; 131,27], 0,2808

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
≥40 Jahre							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	39	0			26	0	n.b. n.b.
G292-0104	129	1 (0,8)			159	5 (3,1)	POR: 0,31 [0,06; 1,59], 0,1622 0,24 [0,03; 2,09], 0,1961 0,25 [0,03; 2,08], 0,1985
G292-0111	143	1 (0,7)			157	3 (1,9)	POR: 0,40 [0,06; 2,87], 0,3616 0,36 [0,04; 3,52], 0,3806 0,37 [0,04; 3,48], 0,3816
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			155	13 (8,4)	148	7 (4,7)	POR: 1,81 [0,73; 4,77], 0,2007 1,84 [0,71; 4,76], 0,2058 1,77 [0,73; 4,32], 0,2075
G236-0104			7	0	17	0	n.b. n.b.

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

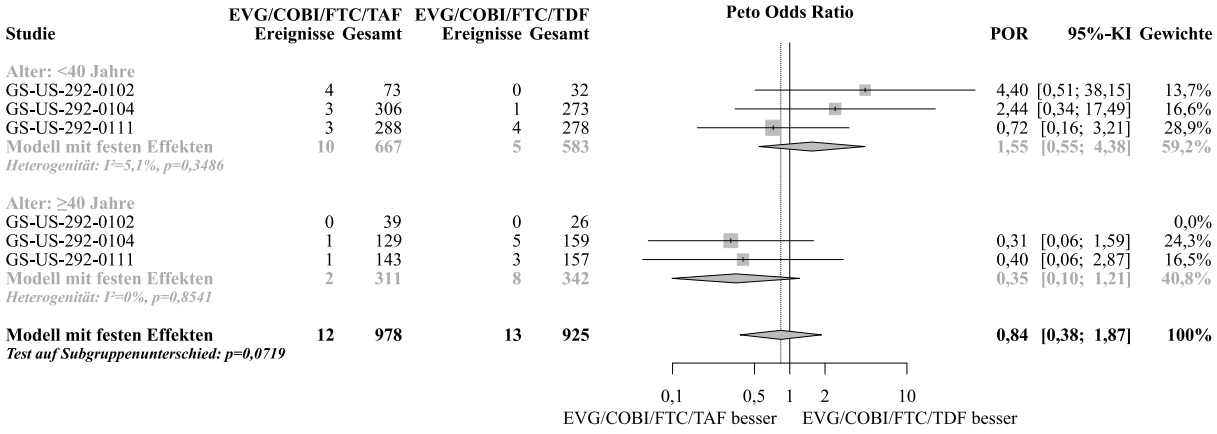


Abbildung 158: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48)

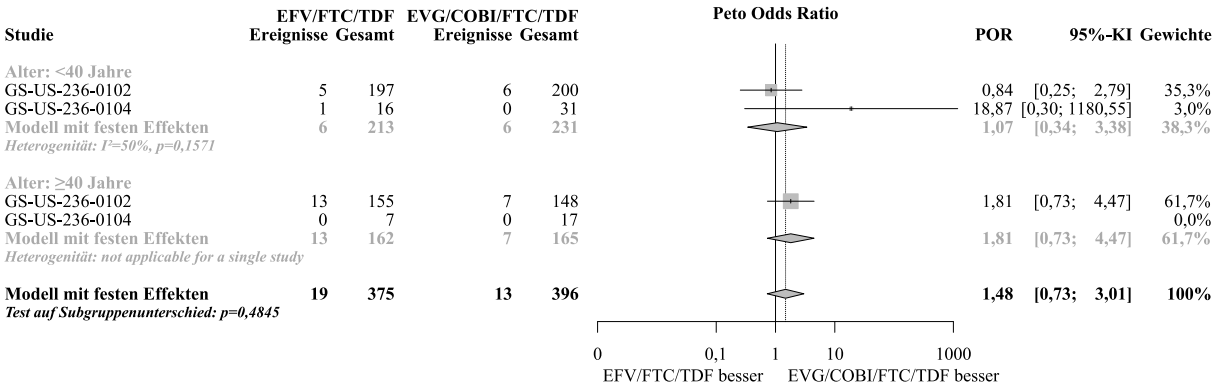


Abbildung 159: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-179: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Alter			
<40 Jahre	POR: 1,55 [0,55; 4,38], 0,4125 1,33 [0,42; 4,22], 0,6294 1,32 [0,42; 4,13], 0,6331	POR: 1,07 [0,34; 3,38], 0,9061 1,24 [0,26; 5,84], 0,7824 1,22 [0,28; 5,32], 0,7903	POR: 1,44 [0,31; 6,80], 0,6437 1,07 [0,16; 7,36], 0,9462 1,08 [0,17; 6,97], 0,9344
≥40 Jahre	POR: 0,35 [0,10; 1,21], 0,0972 0,29 [0,06; 1,40], 0,1233 0,30 [0,06; 1,40], 0,1247	POR: 1,81 [0,73; 4,47], 0,2007 1,84 [0,71; 4,76], 0,2058 1,77 [0,73; 4,32], 0,2075	POR: 0,19 [0,04; 0,90], 0,0363 0,16 [0,03; 0,99], 0,0484 0,17 [0,03; 1,00], 0,0501
Interaktionstest	POR: 0,0719 0,1268 0,1288	POR: 0,4845 0,6702 0,671	POR: 0,0709 0,1593 0,1569

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Rasse

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-180: Subgruppenanalyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Kaukasisch							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	74	3 (4,1)			40	0	POR: 4,80 [0,44; 52,49], 0,1988 3,97 [0,20; 78,70], 0,3662 3,83 [0,20; 72,29], 0,3708
G292-0104	250	1 (0,4)			255	3 (1,2)	POR: 0,37 [0,05; 2,66], 0,3255 0,34 [0,03; 3,27], 0,3481 0,34 [0,04; 3,25], 0,3487
G292-0111	235	2 (0,9)			243	3 (1,2)	POR: 0,69 [0,12; 4,02], 0,6806 0,69 [0,11; 4,15], 0,6821 0,69 [0,12; 4,09], 0,6821
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			227	8 (3,5)	214	11 (5,1)	POR: 0,68 [0,27; 1,69], 0,4041 0,67 [0,27; 1,71], 0,4062 0,69 [0,28; 1,67], 0,4066
G236-0104			18	0	33	0	n.b. n.b.

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
Nicht-kaukasisch							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	38	1 (2,6)			18	0	POR: 4,37 [0,07; 290,15], 0,4913 1,48 [0,06; 38,12], 0,8130 1,46 [0,06; 34,22],0,8135
G292-0104	185	3 (1,6)			177	3 (1,7)	POR: 0,96 [0,19; 4,79], 0,9565 0,96 [0,19; 4,80], 0,9565 0,96 [0,20; 4,68], 0,9565
G292-0111	196	2 (1,0)			192	4 (2,1)	POR: 0,50 [0,10; 2,50], 0,3968 0,48 [0,09; 2,68], 0,4060 0,49 [0,09; 2,64], 0,4066
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			125	10 (8,0)	134	2 (1,5)	POR: 4,34 [1,36; 13,79], 0,0130 5,74 [1,23; 26,73], 0,0260 5,36 [1,20; 23,99], 0,0281
G236-0104			5	1 (20,0)	15	0	POR: 54,60 [0,59; 5045,96], 0,0833 10,33 [0,36; 299,97], 0,1742 8,00 [0,38; 170,62], 0,1829

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

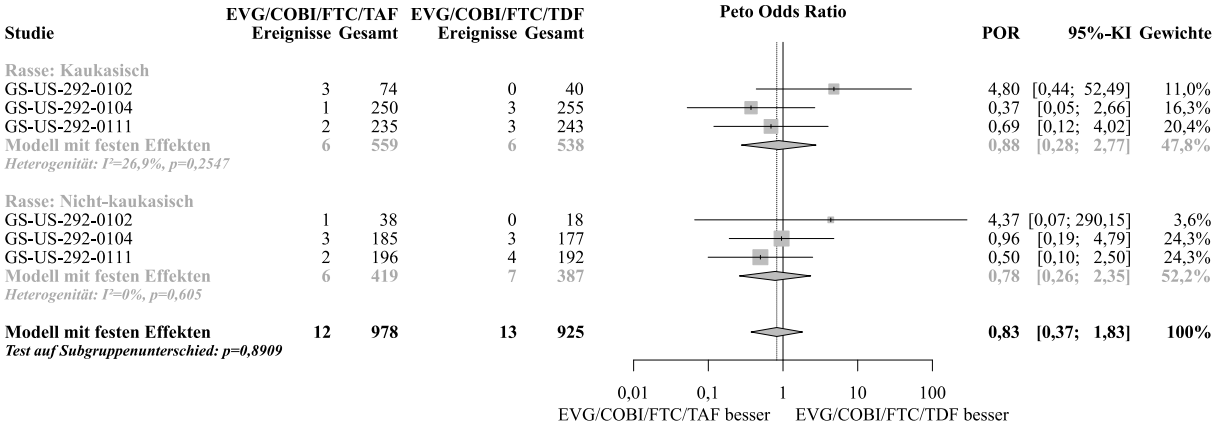


Abbildung 160: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Rasse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48)

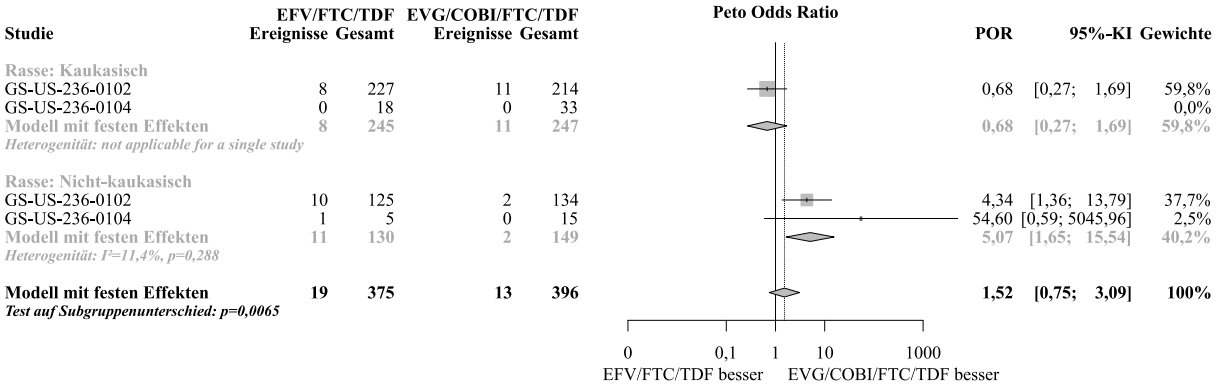


Abbildung 161: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Rasse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-181: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Rasse			
Kaukasisch	POR: 0,88 [0,28; 2,77], 0,8209 0,76 [0,21; 2,70], 0,6658 0,76 [0,21; 2,68], 0,6671	POR: 0,68 [0,27; 1,69], 0,4041 0,67 [0,27; 1,71], 0,4062 0,69 [0,28; 1,67], 0,4066	POR: 1,29 [0,30; 5,64], 0,7309 1,12 [0,23; 5,43], 0,8880 1,11 [0,24; 5,18], 0,8986
Nicht-kaukasisch	POR: 0,78 [0,26; 2,35], 0,6634 0,76 [0,25; 2,28], 0,6217 0,76 [0,26; 2,26], 0,6239	POR: 5,07 [1,65; 15,54], 0,0046 6,35 [1,57; 25,75], 0,0096 5,79 [1,51; 22,25], 0,0105	POR: 0,15 [0,03; 0,74], 0,0198 0,12 [0,02; 0,71], 0,0194 0,13 [0,02; 0,74], 0,0215
Interaktionstest	POR: 0,8909 0,9972 0,9948	POR: 0,0065 0,0089 0,0096	POR: 0,0530 0,0652 0,0720

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

CD4-Zellzahl zu Baseline

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-182: Subgruppenanalyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
≤350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	46	2 (4,3)			25	0	POR: 4,79 [0,26; 88,98], 0,2937 2,87 [0,13; 62,04], 0,5023 2,77 [0,14; 55,46], 0,5060
G292-0104	161	3 (1,9)			164	2 (1,2)	POR: 1,53 [0,26; 8,92], 0,6378 1,54 [0,25; 9,33], 0,6397 1,53 [0,26; 9,02], 0,6399
G292-0111	169	2 (1,2)			154	1 (0,6)	POR: 1,78 [0,18; 17,31], 0,6178 1,83 [0,16; 20,41], 0,6224 1,82 [0,17; 19,90], 0,6226
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			147	7 (4,8)	155	8 (5,2)	POR: 0,92 [0,33; 2,59], 0,8733 0,92 [0,32; 2,60], 0,8732 0,92 [0,34; 2,48], 0,8732
G236-0104			8	0	24	0	n.b. n.b.

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
>350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	66	2 (3,0)			33	0	POR: 4,55 [0,24; 87,40], 0,3148 2,60 [0,12; 55,66], 0,5417 2,54 [0,13; 51,38], 0,5441
G292-0104	274	1 (0,4)			268	4 (1,5)	POR: 0,29 [0,05; 1,70], 0,1702 0,24 [0,03; 2,18], 0,2055 0,24 [0,03; 2,17], 0,2064
G292-0111	261	2 (0,8)			281	6 (2,1)	POR: 0,39 [0,10; 1,58], 0,1871 0,35 [0,07; 1,77], 0,2059 0,36 [0,07; 1,76], 0,2069
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			205	11 (5,4)	193	5 (2,6)	POR: 2,05 [0,75; 5,57], 0,1595 2,13 [0,73; 6,25], 0,1679 2,07 [0,73; 5,85], 0,1695
G236-0104			15	1 (6,7)	24	0	POR: 13,46 [0,24; 756,47], 0,2059 5,07 [0,19; 132,82], 0,3300 4,69 [0,20; 108,14], 0,3347

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

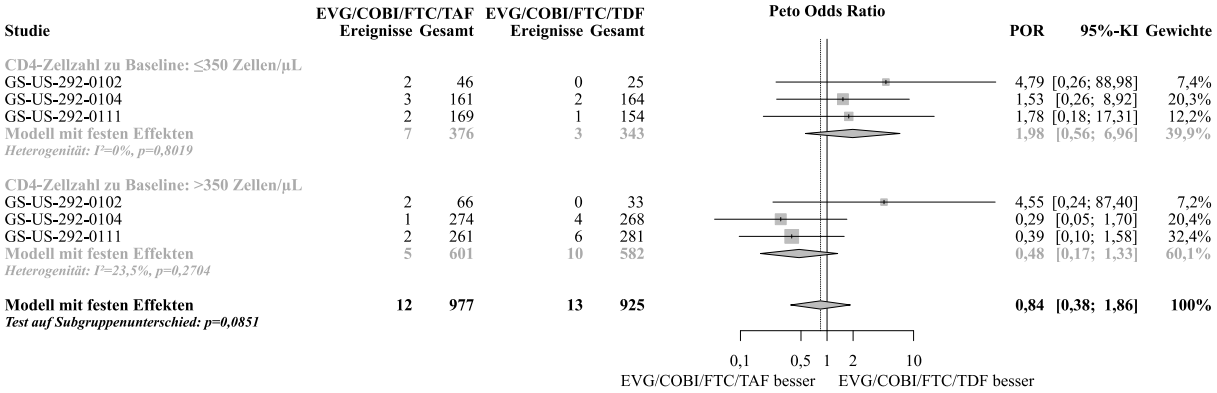


Abbildung 162: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48)

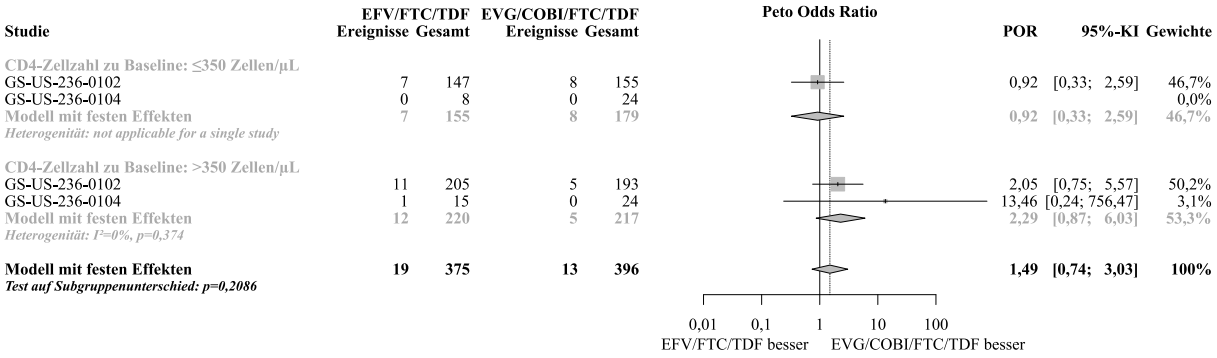


Abbildung 163: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-183: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
CD4-Zellzahl zu Baseline			
≤350 Zellen/µL	POR: 1,98 [0,56; 6,96], 0,2874 1,81 [0,49; 6,69], 0,3727 1,79 [0,50; 6,50], 0,3736	POR: 0,92 [0,33; 2,59], 0,8733 0,92 [0,32; 2,60], 0,8732 0,92 [0,34; 2,48], 0,8732	POR: 2,15 [0,42; 10,99], 0,3564 1,97 [0,37; 10,48], 0,4256 1,94 [0,38; 9,86], 0,4221
>350 Zellen/µL	POR: 0,48 [0,17; 1,33], 0,1556 0,43 [0,13; 1,42], 0,1644 0,43 [0,13; 1,42], 0,1665	POR: 2,29 [0,87; 6,03], 0,0949 2,32 [0,84; 6,45], 0,1064 2,25 [0,84; 6,02], 0,1079	POR: 0,21 [0,05; 0,85], 0,0293 0,18 [0,04; 0,89], 0,0352 0,19 [0,04; 0,90], 0,0364
Interaktionstest	POR: 0,0851 0,1104 0,1116	POR: 0,2086 0,213 0,212	POR: 0,0337 0,0430 0,0432

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Woche 96

CD4-Zellzahl zu Baseline

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-184: Subgruppenanalyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
≤350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	161	4 (2,5)			164	3 (1,8)	1,37 [0,30; 6,21], 0,6853 1,36 [0,31; 5,97], 0,6854
G292-0111	169	2 (1,2)			154	2 (1,3)	0,91 [0,13; 6,54], 0,9255 0,91 [0,13; 6,39], 0,9255

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			147	10 (6,8)	155	8 (5,2)	1,34 [0,51; 3,50], 0,5482 1,32 [0,53; 3,25], 0,5484
>350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	274	1 (0,4)			268	8 (3)	0,12 [0,01; 0,96], 0,0455 0,12 [0,02; 0,97], 0,0468
G292-0111	261	3 (1,1)			281	7 (2,5)	0,46 [0,12; 1,78], 0,2577 0,46 [0,12; 1,77], 0,2586
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			205	14 (6,8)	193	9 (4,7)	1,50 [0,63; 3,55], 0,3575 1,46 [0,65; 3,31], 0,3583

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

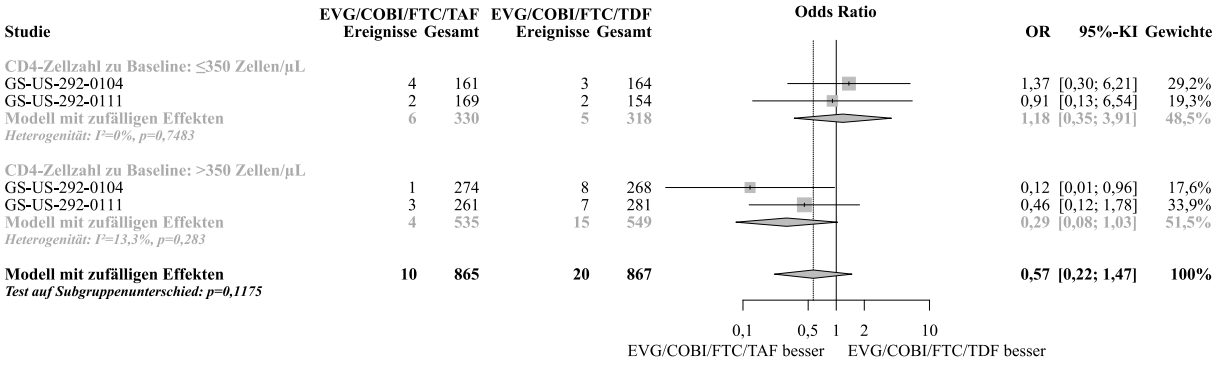


Abbildung 164: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
CD4-Zellzahl zu Baseline			
≤350 Zellen/µL	1,18 [0,35; 3,91], 0,7913 1,17 [0,36; 3,81], 0,7903	1,34 [0,51; 3,50], 0,5482 1,32 [0,53; 3,25], 0,5484	0,88 [0,19; 4,07], 0,8667 0,89 [0,20; 3,93], 0,8781
>350 Zellen/µL	0,29 [0,08; 1,03], 0,0557 0,30 [0,09; 1,04], 0,0575	1,50 [0,63; 3,55], 0,3575 1,46 [0,65; 3,31], 0,3583	0,20 [0,04; 0,90], 0,0359 0,21 [0,05; 0,90], 0,0364
Interaktionstest	0,1175 0,1187	0,8661 0,8650	0,1747 0,1705

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

4.3.2.1.3.2.8 Subgruppenanalysen für Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Woche 48

CD4-Zellzahl zu Baseline

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-186: Subgruppenanalyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
≤350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	46	10 (21,7)			25	7 (28,0)	0,71 [0,23; 2,19], 0,5558 0,78 [0,34; 1,79], 0,5520
G292-0104	161	44 (27,3)			164	34 (20,7)	1,44 [0,86; 2,40], 0,1649 1,32 [0,89; 1,95], 0,1662
G292-0111	169	57 (33,7)			154	33 (21,4)	1,87 [1,13; 3,08], 0,0144 1,57 [1,09; 2,28], 0,0160

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			147	60 (40,8)	155	43 (27,7)	1,80 [1,11; 2,91], 0,0171 1,47 [1,07; 2,03], 0,0181
G236-0104			8	2 (25,0)	24	8 (33,3)	0,67 [0,11; 4,08], 0,6609 0,75 [0,20; 2,83], 0,6709
>350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	66	13 (19,7)			33	7 (21,2)	0,91 [0,32; 2,56], 0,8595 0,93 [0,41; 2,10], 0,8591
G292-0104	274	56 (20,4)			268	54 (20,1)	1,02 [0,67; 1,55], 0,9334 1,01 [0,73; 1,42], 0,9334
G292-0111	261	61 (23,4)			281	76 (27,0)	0,82 [0,56; 1,21], 0,3257 0,86 [0,65; 1,16], 0,3266
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			205	86 (42,0)	193	52 (26,9)	1,96 [1,29; 2,99], 0,0018 1,56 [1,17; 2,07], 0,0021
G236-0104			15	6 (40,0)	24	7 (29,2)	1,62 [0,42; 6,29], 0,4865 1,37 [0,57; 3,30], 0,4813

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

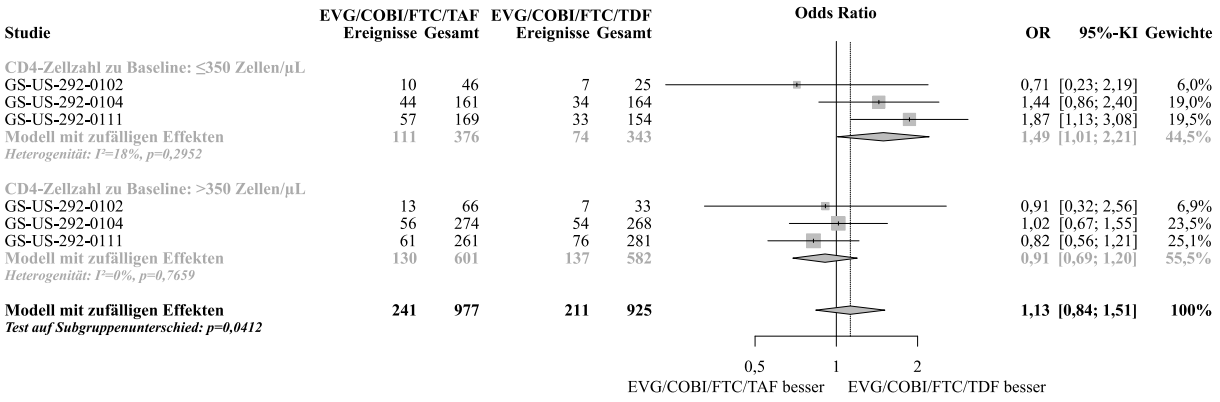


Abbildung 165: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

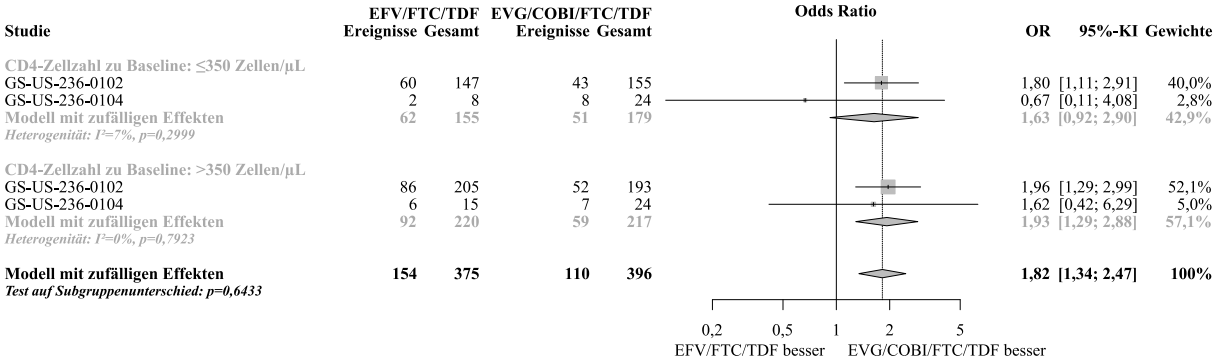


Abbildung 166: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-187: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
CD4-Zellzahl zu Baseline			
≤350 Zellen/µL	1,49 [1,01; 2,21], 0,0441 1,35 [1,01; 1,80], 0,0405	1,63 [0,92; 2,90], 0,0934 1,42 [1,04; 1,94], 0,0279	0,91 [0,46; 1,83], 0,8010 0,95 [0,62; 1,45], 0,8187
>350 Zellen/µL	0,91 [0,69; 1,20], 0,4926 0,93 [0,75; 1,15], 0,4801	1,93 [1,29; 2,88], 0,0014 1,54 [1,18; 2,01], 0,0017	0,47 [0,29; 0,77], 0,0025 0,60 [0,43; 0,85], 0,0037
Interaktionstest	0,0412 0,0387	0,6433 0,6967	0,1254 0,0993

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Woche 96

Ausgangsviruslast

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-188: Subgruppenanalyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
≤100.000 Kopien/mL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	331	82 (24,8)			336	80 (23,8)	1,05 [0,74; 1,50], 0,7716 1,04 [0,80; 1,36], 0,7716
G292-0111	339	111 (32,7)			336	100 (29,8)	1,15 [0,83; 1,59], 0,4036 1,10 [0,88; 1,38], 0,4039
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			236	104 (44,1)	230	77 (33,5)	1,57 [1,08; 2,28], 0,0193 1,32 [1,04; 1,66], 0,0203
>100.000 Kopien/mL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	104	29 (27,9)			96	28 (29,2)	0,94 [0,51; 1,74], 0,8410 0,96 [0,62; 1,48], 0,8409
G292-0111	92	29 (31,5)			99	36 (36,4)	0,81 [0,44; 1,47], 0,4807 0,87 [0,58; 1,29], 0,4819
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			116	55 (47,4)	118	35 (29,7)	2,14 [1,25; 3,66], 0,0056 1,60 [1,14; 2,24], 0,0065

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

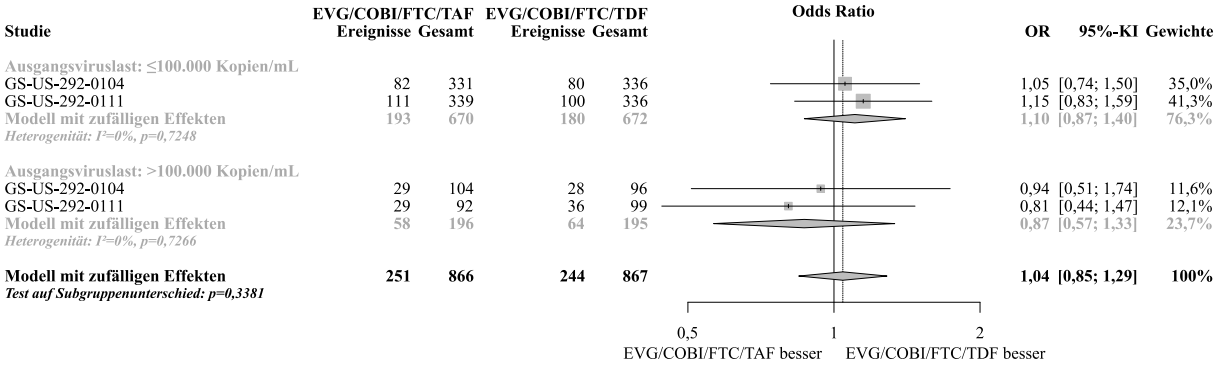


Abbildung 167: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-189: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Ausgangsviruslast			
≤100.000 Kopien/mL	1,10 [0,87; 1,40], 0,4173 1,08 [0,91; 1,28], 0,4086	1,57 [1,08; 2,28], 0,0193 1,32 [1,04; 1,66], 0,0203	0,71 [0,45; 1,10], 0,1247 0,82 [0,61; 1,09], 0,1697
>100.000 Kopien/mL	0,87 [0,57; 1,33], 0,5193 0,91 [0,67; 1,22], 0,5120	2,14 [1,25; 3,66], 0,0056 1,60 [1,14; 2,24], 0,0065	0,41 [0,20; 0,81], 0,0103 0,57 [0,36; 0,89], 0,0130
Interaktionstest	0,3381 0,3258	0,3514 0,3526	0,1867 0,1792

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

CD4-Zellzahl zu Baseline

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-190: Subgruppenanalyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
≤350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	161	49 (30,4)			164	41 (25)	1,31 [0,81; 2,14], 0,2742 1,22 [0,86; 1,73], 0,2751
G292-0111	169	66 (39,1)			154	43 (27,9)	1,65 [1,04; 2,64], 0,0352 1,40 [1,02; 1,92], 0,0374
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			147	66 (44,9)	155	50 (32,3)	1,71 [1,07; 2,73], 0,0245 1,39 [1,04; 1,86], 0,0255
>350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	274	62 (22,6)			268	67 (25)	0,88 [0,59; 1,30], 0,5169 0,91 [0,67; 1,22], 0,5170
G292-0111	261	74 (28,4)			281	93 (33,1)	0,80 [0,55; 1,15], 0,2324 0,86 [0,66; 1,11], 0,2337
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			205	93 (45,4)	193	62 (32,1)	1,75 [1,17; 2,64], 0,0070 1,41 [1,10; 1,82], 0,0078

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

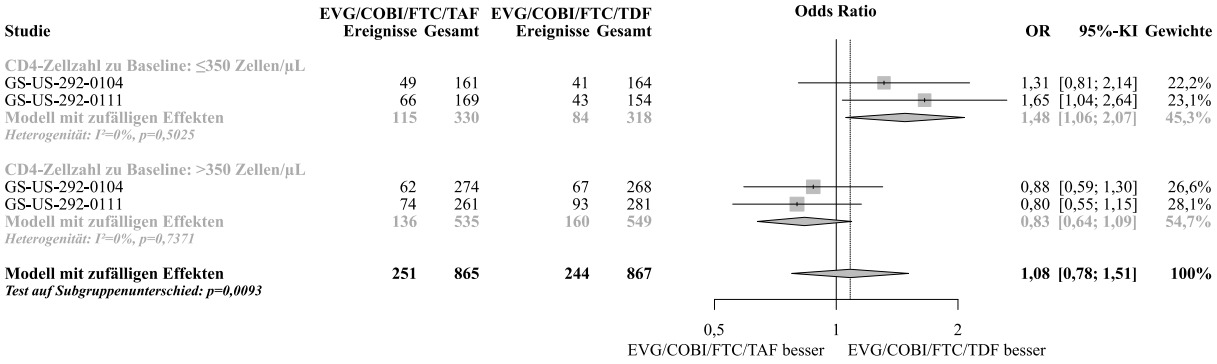


Abbildung 168: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-191: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
CD4-Zellzahl zu Baseline			
≤350 Zellen/µL	1,48 [1,06; 2,07], 0,0229 1,31 [1,04; 1,66], 0,0227	1,71 [1,07; 2,73], 0,0245 1,39 [1,04; 1,86], 0,0255	0,87 [0,49; 1,54], 0,6226 0,94 [0,65; 1,37], 0,7657
>350 Zellen/µL	0,83 [0,64; 1,09], 0,1880 0,88 [0,72; 1,06], 0,1842	1,75 [1,17; 2,64], 0,0070 1,41 [1,10; 1,82], 0,0078	0,48 [0,29; 0,78], 0,0029 0,62 [0,45; 0,85], 0,0035
Interaktionstest	0,0093 0,0093	0,9371 0,9412	0,1214 0,0942

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

4.3.2.1.3.2.9 Subgruppenanalysen für psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Woche 48

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Woche 96

Alter

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-192: Subgruppenanalyse für psychiatrische Erkrankungen, stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
<40 Jahre							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	306	79 (25,8)			273	74 (27,1)	0,94 [0,65; 1,35], 0,7255 0,95 [0,73; 1,25], 0,7254
G292-0111	288	84 (29,2)			278	74 (26,6)	1,14 [0,79; 1,64], 0,4994 1,10 [0,84; 1,43], 0,4998
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			197	103 (52,3)	200	85 (42,5)	1,48 [1,00; 2,20], 0,0513 1,23 [1,00; 1,52], 0,0523
≥40 Jahre							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	129	24 (18,6)			159	42 (26,4)	0,64 [0,36; 1,12], 0,1184 0,70 [0,45; 1,10], 0,1222
G292-0111	143	33 (23,1)			157	47 (29,9)	0,70 [0,42; 1,18], 0,1806 0,77 [0,53; 1,13], 0,1831
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			155	76 (49)	148	53 (35,8)	1,72 [1,09; 2,73], 0,0204 1,37 [1,05; 1,79], 0,0220

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

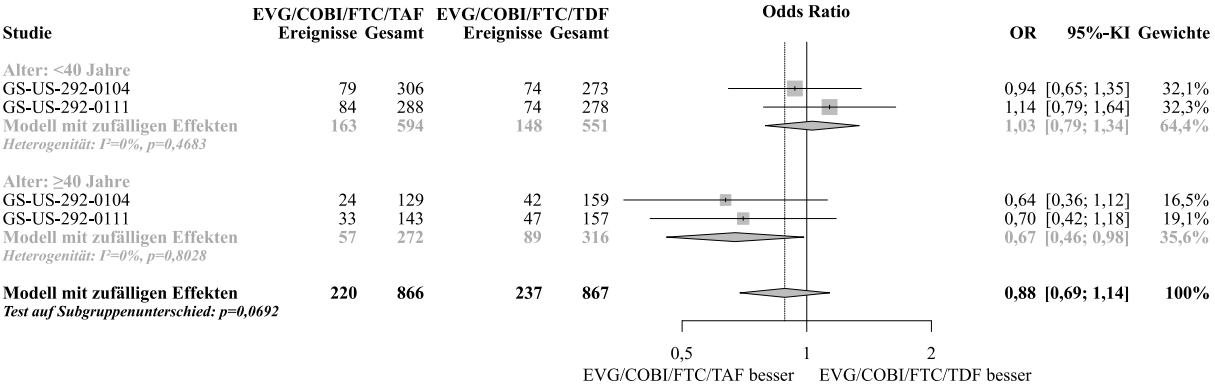


Abbildung 169: Meta-Analyse für psychiatrische Erkrankungen, stratifiziert nach Alter aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-193: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu psychiatrische Erkrankungen, stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Alter			
<40 Jahre	1,03 [0,79; 1,34], 0,8172 1,02 [0,85; 1,24], 0,8124	1,48 [1,00; 2,20], 0,0513 1,23 [1,00; 1,52], 0,0523	0,70 [0,43; 1,12], 0,1335 0,83 [0,63; 1,10], 0,2014
≥40 Jahre	0,67 [0,46; 0,98], 0,0412 0,74 [0,55; 0,99], 0,0437	1,72 [1,09; 2,73], 0,0204 1,37 [1,05; 1,79] 0,0220	0,39 [0,21; 0,71], 0,0020 0,54 [0,36; 0,80], 0,0024
Interaktionstest	0,0692 0,0691	0,6257 0,5374	0,1365 0,0839

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

4.3.2.1.3.2.10 Subgruppenanalysen für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Woche 48

Rasse

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-194: Subgruppenanalyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
Kaukasisch							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	74	21 (28,4)			40	8 (20,0)	1,58 [0,63; 4,00], 0,3292 1,42 [0,69; 2,91], 0,3393
G292-0104	250	69 (27,6)			255	68 (26,7)	1,05 [0,71; 1,55], 0,8136 1,04 [0,78; 1,38], 0,8136
G292-0111	235	51 (21,7)			243	67 (27,6)	0,73 [0,48; 1,11], 0,1375 0,79 [0,57; 1,08], 0,1389
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			227	93 (41,0)	214	51 (23,8)	2,22 [1,47; 3,35], 0,0001 1,72 [1,29; 2,29], 0,0002
G236-0104			18	7 (38,9)	33	10 (30,3)	1,46 [0,44; 4,88], 0,5351 1,28 [0,59; 2,79], 0,5290
Nicht-kaukasisch							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	38	12 (31,6)			18	7 (38,9)	0,73 [0,23; 2,33], 0,5901 0,81 [0,39; 1,71], 0,5836
G292-0104	185	39 (21,1)			177	28 (15,8)	1,42 [0,83; 2,43], 0,1988 1,33 [0,86; 2,07], 0,2004
G292-0111	196	49 (25,0)			192	47 (24,5)	1,03 [0,65; 1,63], 0,9054 1,02 [0,72; 1,45], 0,9054

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			125	36 (28,8)	134	36 (26,9)	1,10 [0,64; 1,90], 0,7285 1,07 [0,72; 1,59], 0,7284
G236-0104			5	1 (20,0)	15	5 (33,3)	0,50 [0,04; 5,74], 0,5777 0,60 [0,09; 3,99], 0,5970

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

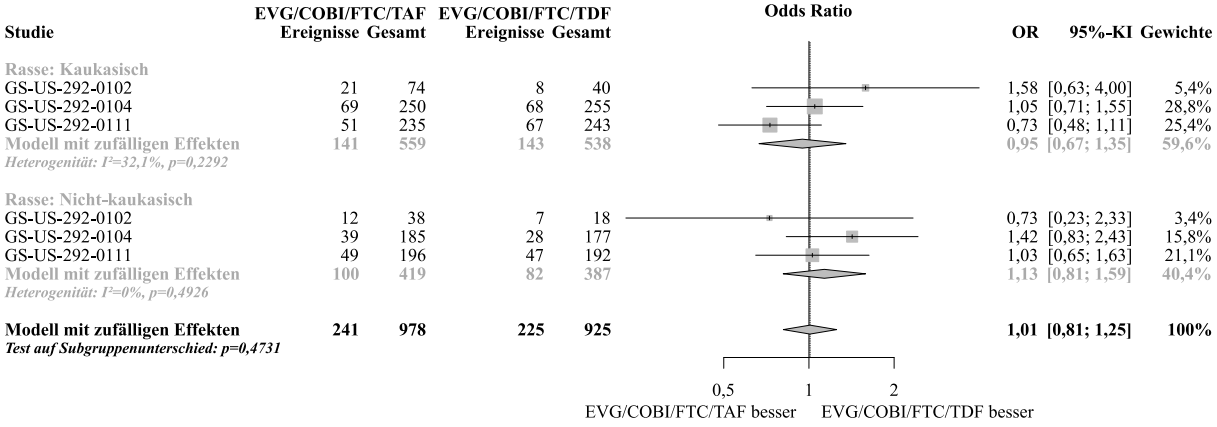


Abbildung 170: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Rasse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

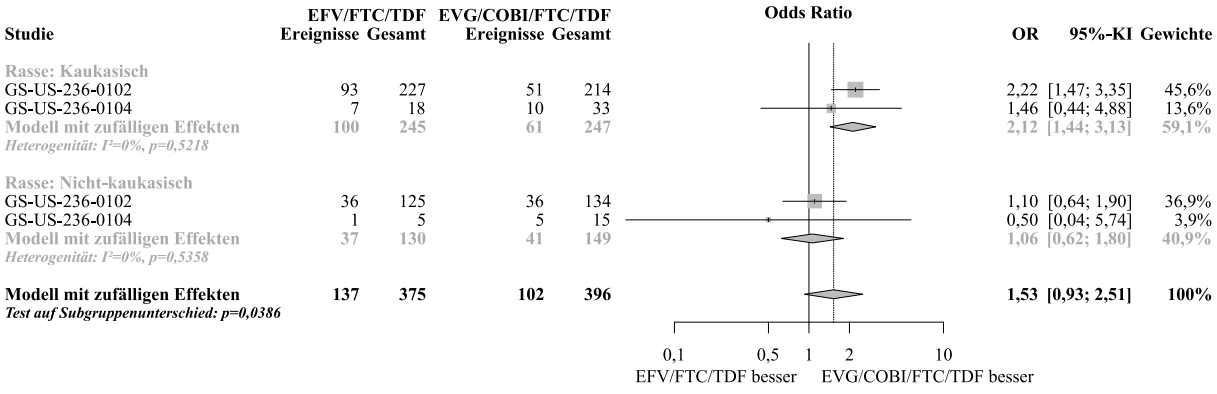


Abbildung 171: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Rasse aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-195: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Rasse			
Kaukasisch	0,95 [0,67; 1,35], 0,7698 0,96 [0,74; 1,25], 0,7558	2,12 [1,44; 3,13], 0,0001 1,66 [1,27; 2,17], 0,0002	0,45 [0,26; 0,76], 0,0027 0,58 [0,40; 0,84], 0,0042
Nicht-kaukasisch	1,13 [0,81; 1,59], 0,4627 1,09 [0,84; 1,40], 0,5193	1,06 [0,62; 1,80], 0,8276 1,05 [0,71; 1,54], 0,8160	1,07 [0,57; 2,00], 0,8353 1,04 [0,65; 1,65], 0,8701
Interaktionstest	0,4731 0,5012	0,0386 0,0537	0,0367 0,0531

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Woche 96

Rasse

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-196: Subgruppenanalyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Kaukasisch							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	250	87 (34,8)			255	79 (31)	1,19 [0,82; 1,72], 0,3611 1,12 [0,88; 1,44], 0,3615
G292-0111	235	66 (28,1)			243	87 (35,8)	0,70 [0,48; 1,03], 0,0711 0,78 [0,60; 1,02], 0,0725
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			227	104 (45,8)	214	66 (30,8)	1,90 [1,28; 2,80], 0,0013 1,49 [1,16; 1,90], 0,0016

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
Nicht-kaukasisch							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	185	43 (23,2)			177	38 (21,5)	1,11 [0,68; 1,82], 0,6856 1,08 [0,74; 1,59], 0,6858
G292-0111	196	66 (33,7)			192	54 (28,1)	1,30 [0,84; 2,00], 0,2376 1,20 [0,89; 1,62], 0,2388
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			125	43 (34,4)	134	45 (33,6)	1,04 [0,62; 1,73], 0,8896 1,02 [0,73; 1,44], 0,8895

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

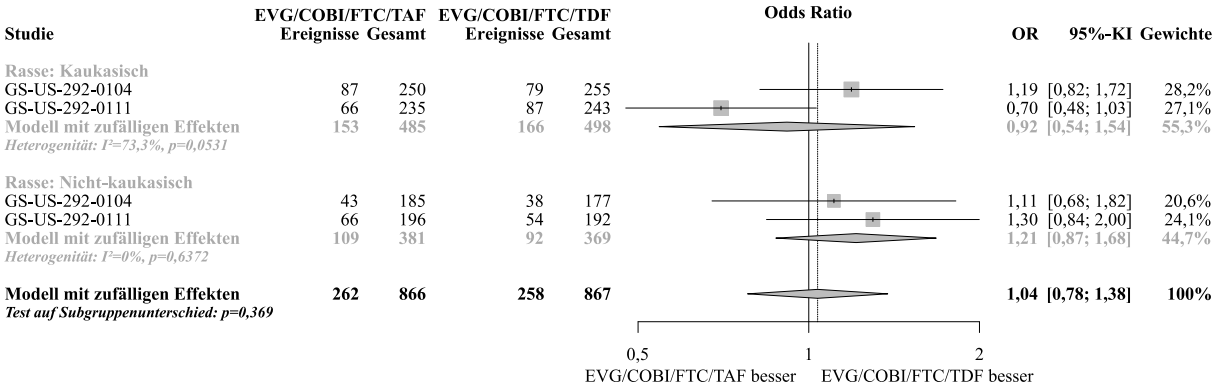


Abbildung 172: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Rasse aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-197: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Rasse, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Rasse			
Kaukasisch	0,92 [0,54; 1,54], 0,7375 0,94 [0,66; 1,34], 0,7365	1,90 [1,28; 2,80], 0,0013 1,49 [1,16; 1,90], 0,0016	0,48 [0,25; 0,92], 0,0279 0,63 [0,41; 0,97], 0,0372
Nicht-kaukasisch	1,21 [0,87; 1,68], 0,2477 1,15 [0,91; 1,46], 0,2388	1,04 [0,62; 1,73], 0,8896 1,02 [0,73; 1,44], 0,8895	1,17 [0,64; 2,15], 0,6165 1,13 [0,74; 1,70], 0,5762
Interaktionstest	0,3690 0,3492	0,0671 0,0821	0,0516 0,0590

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

4.3.2.1.3.2.11 Subgruppenanalysen für gastrointestinale Erkrankungen (SOC)

Woche 48

CD4-Zellzahl zu Baseline

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-198: Subgruppenanalyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
≤350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	46	24 (52,2)			25	11 (44,0)	1,39 [0,52; 3,70], 0,5111 1,19 [0,70; 2,00], 0,5220
G292-0104	161	77 (47,8)			164	85 (51,8)	0,85 [0,55; 1,32], 0,4706 0,92 [0,74; 1,15], 0,4711
G292-0111	169	82 (48,5)			154	67 (43,5)	1,22 [0,79; 1,90], 0,3668 1,12 [0,88; 1,41], 0,3685

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			147	54 (36,7)	155	80 (51,6)	0,54 [0,34; 0,86], 0,0096 0,71 [0,55; 0,92], 0,0107
G236-0104			8	2 (25,0)	24	11 (45,8)	0,39 [0,07; 2,36], 0,3078 0,55 [0,15; 1,96], 0,3521
>350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	66	31 (47,0)			33	14 (42,4)	1,20 [0,52; 2,79], 0,6687 1,11 [0,69; 1,78], 0,6732
G292-0104	274	111 (40,5)			268	132 (49,3)	0,70 [0,50; 0,99], 0,0410 0,82 [0,68; 0,99], 0,0417
G292-0111	261	124 (47,5)			281	141 (50,2)	0,90 [0,64; 1,26], 0,5347 0,95 [0,80; 1,13], 0,5352
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			205	107 (52,2)	193	108 (56,0)	0,86 [0,58; 1,28], 0,4516 0,93 [0,78; 1,12], 0,4514
G236-0104			15	5 (33,3)	24	12 (50,0)	0,50 [0,13; 1,91], 0,3103 0,67 [0,29; 1,51], 0,3324

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

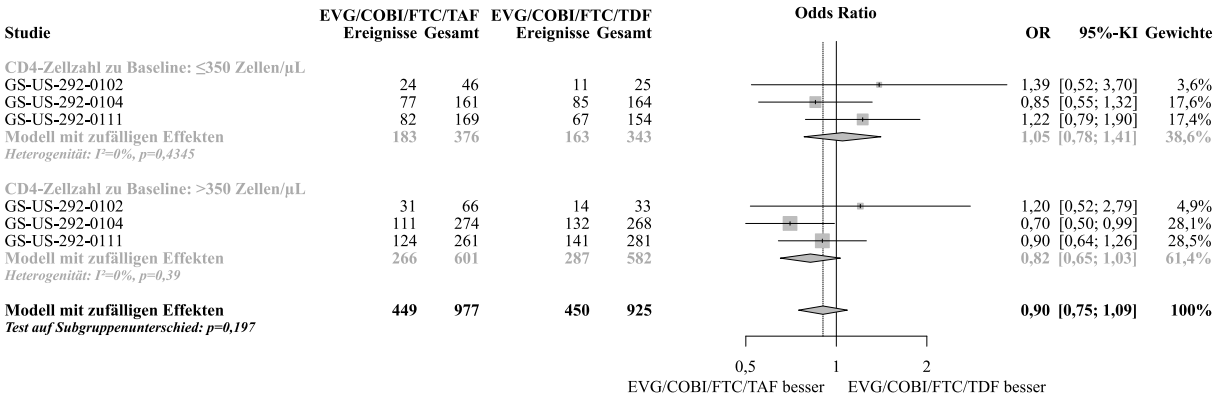


Abbildung 173: Meta-Analyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

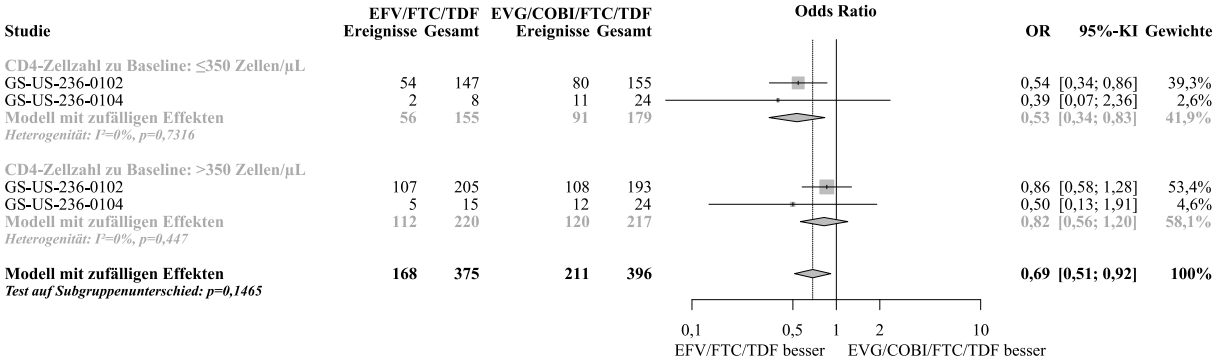


Abbildung 174: Meta-Analyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-199: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu gastrointestinalen Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
CD4-Zellzahl zu Baseline			
≤350 Zellen/µL	1,05 [0,78; 1,41], 0,7524 1,02 [0,88; 1,19], 0,7920	0,53 [0,34; 0,83], 0,0057 0,70 [0,55; 0,91], 0,0072	1,97 [1,15; 3,35], 0,0132 1,45 [1,08; 1,95], 0,0148
>350 Zellen/µL	0,82 [0,65; 1,03], 0,0907 0,90 [0,80; 1,02], 0,0965	0,82 [0,56; 1,20], 0,3130 0,92 [0,77; 1,10], 0,3449	1,00 [0,64; 1,55], 0,9866 0,98 [0,79; 1,22], 0,8634
Interaktionstest	0,197 0,2137	0,1465 0,0944	0,0551 0,0377

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Woche 96

Ausgangsviruslast

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-200: Subgruppenanalyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
≤100.000 Kopien/mL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	331	165 (49,8)			336	181 (53,9)	0,85 [0,63; 1,15], 0,2990 0,93 [0,80; 1,07], 0,2995
G292-0111	339	188 (55,5)			336	182 (54,2)	1,05 [0,78; 1,43], 0,7362 1,02 [0,89; 1,17], 0,7363
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			236	134 (56,8)	230	134 (58,3)	0,94 [0,65; 1,36], 0,7464 0,97 [0,83; 1,14], 0,7464
>100.000 Kopien/mL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	104	60 (57,7)			96	54 (56,3)	1,06 [0,61; 1,86], 0,8369 1,03 [0,81; 1,31], 0,8370
G292-0111	92	50 (54,3)			99	56 (56,6)	0,91 [0,52; 1,62], 0,7580 0,96 [0,74; 1,24], 0,7582
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			116	54 (46,6)	118	77 (65,3)	0,46 [0,27; 0,78], 0,0042 0,71 [0,56; 0,90], 0,0049

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

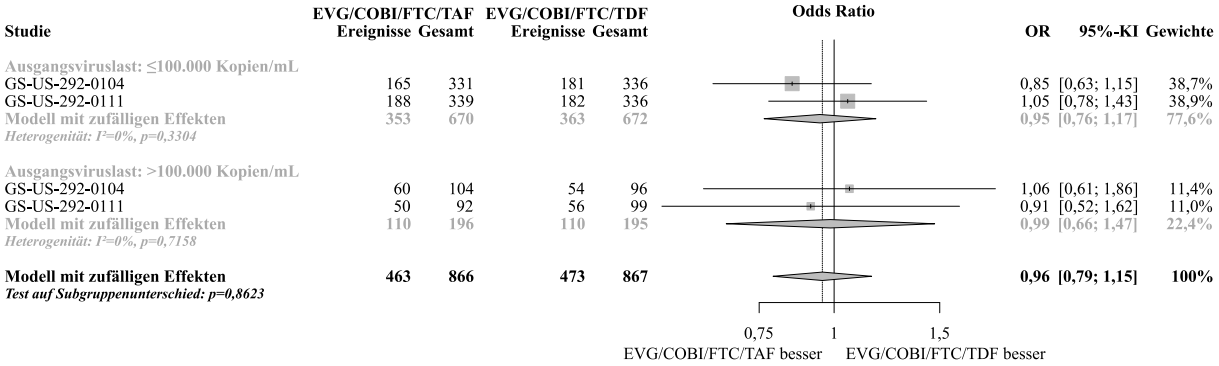


Abbildung 175: Meta-Analyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-201: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu gastrointestinalen Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Ausgangsviruslast			
≤100.000 Kopien/mL	0,95 [0,76; 1,17], 0,6207 0,98 [0,88; 1,08], 0,6436	0,94 [0,65; 1,36], 0,7464 0,97 [0,83; 1,14], 0,7464	1,01 [0,66; 1,54], 0,9764 1,00 [0,83; 1,21], 0,9821
>100.000 Kopien/mL	0,99 [0,66; 1,47], 0,9451 0,99 [0,83; 1,18], 0,9503	0,46 [0,27; 0,78], 0,0042 0,71 [0,56; 0,90], 0,0049	2,13 [1,10; 4,12], 0,0253 1,39 [1,04; 1,87], 0,0265
Interaktionstest	0,8623 0,8608	0,0306 0,0302	0,0622 0,0623

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

CD4-Zellzahl zu Baseline

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-202: Subgruppenanalyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
≤350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	161	86 (53,4)			164	91 (55,5)	0,92 [0,59; 1,42], 0,7077 0,96 [0,79; 1,17], 0,7078
G292-0111	169	95 (56,2)			154	75 (48,7)	1,35 [0,87; 2,10], 0,1773 1,15 [0,94; 1,42], 0,1801
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			147	68 (46,3)	155	93 (60)	0,57 [0,36; 0,91], 0,0171 0,77 [0,62; 0,96], 0,0186
>350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	274	139 (50,7)			268	144 (53,7)	0,89 [0,63; 1,24], 0,4844 0,94 [0,80; 1,11], 0,4844
G292-0111	261	143 (54,8)			281	163 (58)	0,88 [0,62; 1,23], 0,4504 0,94 [0,81; 1,10], 0,4512
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			205	120 (58,5)	193	118 (61,1)	0,90 [0,60; 1,34], 0,5966 0,96 [0,82; 1,12], 0,5963

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

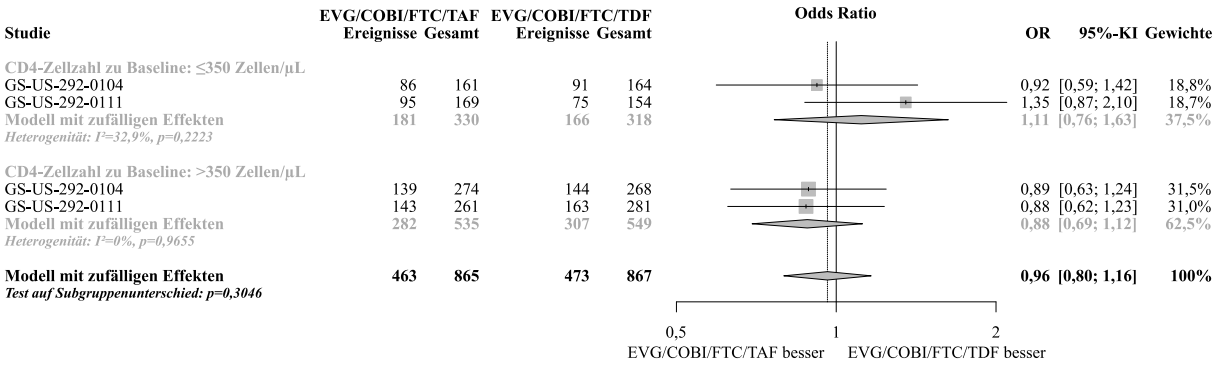


Abbildung 176: Meta-Analyse für gastrointestinale Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-203: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu gastrointestinalen Erkrankungen (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
CD4-Zellzahl zu Baseline			
≤350 Zellen/µL	1,11 [0,76; 1,63], 0,5729 1,05 [0,88; 1,26], 0,5849	0,57 [0,36; 0,91], 0,0171 0,77 [0,62; 0,96], 0,0186	1,94 [1,07; 3,51], 0,0280 1,36 [1,03; 1,80], 0,0303
>350 Zellen/µL	0,88 [0,69; 1,12], 0,3039 0,94 [0,85; 1,05], 0,3040	0,90 [0,60; 1,34], 0,5966 0,96 [0,82; 1,12], 0,5963	0,98 [0,62; 1,57], 0,9424 0,99 [0,81; 1,20], 0,8898
Interaktionstest	0,3046 0,3157	0,1494 0,1141	0,0768 0,0631

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

4.3.2.1.3.2.12 Subgruppenanalysen für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Woche 48

CD4-Zellzahl zu Baseline

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-204: Subgruppenanalyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
≤350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	46	6 (13,0)			25	0	8,19 [0,44; 151,58], 0,1580 7,19 [0,42; 122,63], 0,1728
G292-0104	161	7 (4,3)			164	11 (6,7)	0,63 [0,24; 1,67], 0,3560 0,65 [0,26; 1,63], 0,3569
G292-0111	169	13 (7,7)			154	18 (11,7)	0,63 [0,30; 1,33], 0,2264 0,66 [0,33; 1,30], 0,2273
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			147	5 (3,4)	155	16 (10,3)	0,31 [0,11; 0,86], 0,0243 0,33 [0,12; 0,88], 0,0262
G236-0104			8	0	24	0	n.b. n.b.
>350 Zellen/µL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	66	4 (6,1)			33	1 (3,0)	2,06 [0,22; 19,25], 0,5245 2,00 [0,23; 17,19], 0,5277
G292-0104	274	16 (5,8)			268	16 (6,0)	0,98 [0,48; 2,00], 0,9485 0,98 [0,50; 1,92], 0,9485
G292-0111	261	11 (4,2)			281	26 (9,3)	0,43 [0,21; 0,89], 0,0233 0,46 [0,23; 0,90], 0,0244

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			205	21 (10,2)	193	15 (7,8)	1,35 [0,68; 2,71], 0,3916 1,32 [0,70; 2,48], 0,3923
G236-0104			15	1 (6,7)	24	1 (4,2)	1,64 [0,09; 28,41], 0,7328 1,60 [0,11; 23,71], 0,7326

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

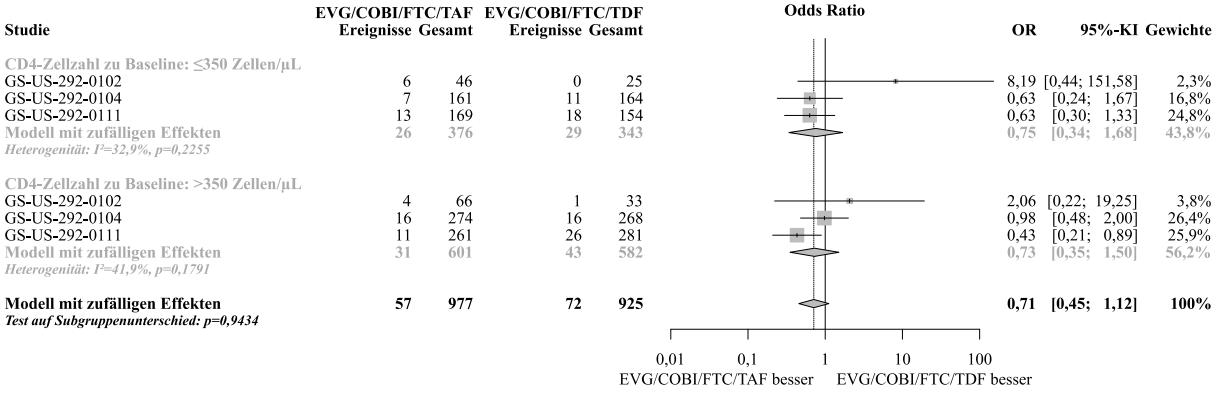


Abbildung 177: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

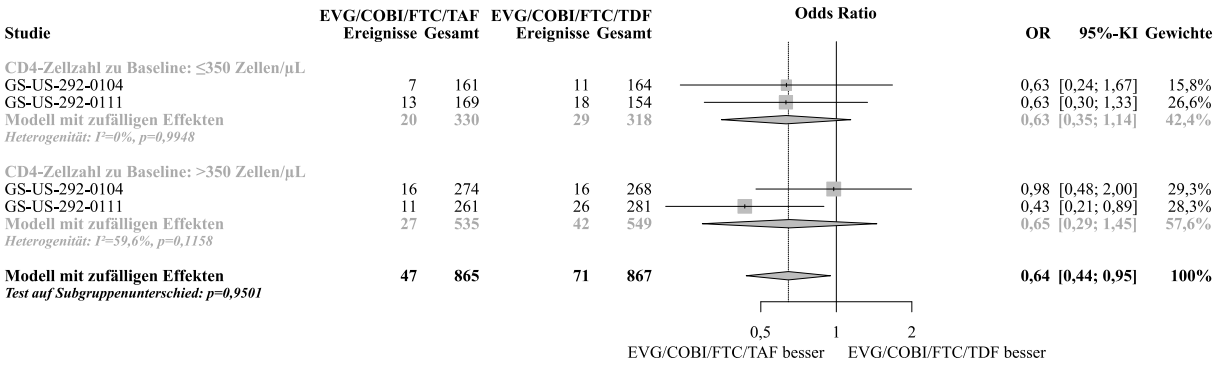


Abbildung 178: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, unter Ausschluss der Studie G292-0102)

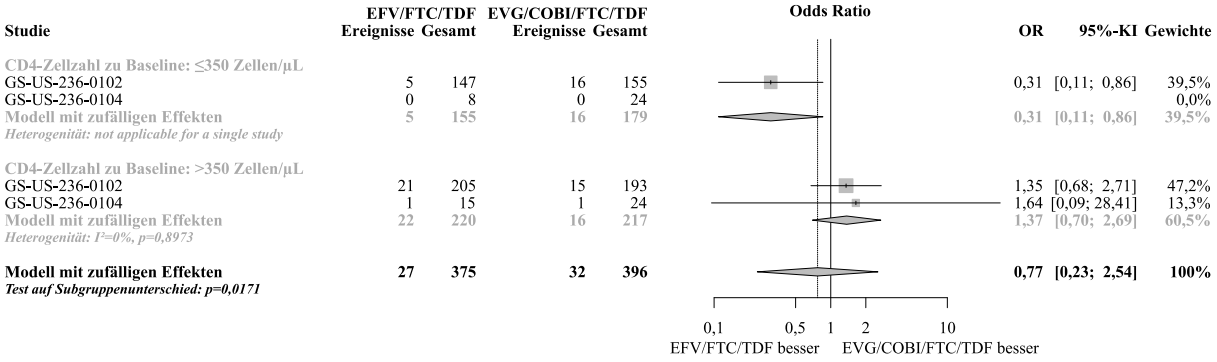


Abbildung 179: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-205: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
CD4-Zellzahl zu Baseline			
Unter Einschluss der Studie G292-0102			
≤350 Zellen/µL	0,75 [0,34; 1,68], 0,4917 0,76 [0,37; 1,54], 0,4414	0,31 [0,11; 0,86], 0,0243 0,33 [0,12; 0,88], 0,0262	2,47 [0,67; 9,11], 0,1753 2,29 [0,68; 7,70], 0,1797
>350 Zellen/µL	0,73 [0,35; 1,50], 0,3881 0,74 [0,37; 1,46], 0,3819	1,37 [0,70; 2,69], 0,3611 1,33 [0,72; 2,47], 0,3624	0,53 [0,20; 1,43], 0,2099 0,55 [0,22; 1,39], 0,2078
Interaktionstest	0,9434 0,964	0,0171 0,0179	0,0661 0,0673
Unter Ausschluss der Studie G292-0102			
≤350 Zellen/µL	0,63 [0,35; 1,14], 0,1281 0,65 [0,38; 1,13], 0,1289	0,31 [0,11; 0,86], 0,0243 0,33 [0,12; 0,88], 0,0262	2,06 [0,63; 6,78], 0,2334 1,99 [0,65; 6,09], 0,2300
>350 Zellen/µL	0,65 [0,29; 1,45], 0,2936 0,67 [0,32; 1,42], 0,2940	1,37 [0,70; 2,69], 0,3611 1,33 [0,72; 2,47], 0,3624	0,48 [0,17; 1,35], 0,1641 0,50 [0,19; 1,33], 0,1648
Interaktionstest	0,9501 0,9624	0,0171 0,0179	0,0697 0,0693

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Woche 96

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.2.1.3.2.13 Subgruppenanalysen für Augenerkrankungen (SOC)

Woche 48

Alter

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-206: Subgruppenanalyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
<40 Jahre							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	73	12 (16,4)			32	0	13,21 [0,76; 230,34], 0,0768 11,15 [0,68; 182,74], 0,0911
G292-0104	306	17 (5,6)			273	14 (5,1)	1,09 [0,53; 2,25], 0,8197 1,08 [0,54; 2,16], 0,8197
G292-0111	288	24 (8,3)			278	20 (7,2)	1,17 [0,63; 2,18], 0,6132 1,16 [0,66; 2,05], 0,6133
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			197	8 (4,1)	200	10 (5)	0,80 [0,31; 2,08], 0,6535 0,81 [0,33; 2,01], 0,6536
G236-0104			16	1 (6,3)	31	2 (6,5)	0,97 [0,08; 11,54], 0,9786 0,97 [0,09; 9,89], 0,9786
≥40 Jahre							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	39	2 (5,1)			26	0	3,53 [0,16; 76,64], 0,4214 3,38 [0,17; 67,58], 0,4263
G292-0104	129	6 (4,7)			159	13 (8,2)	0,55 [0,20; 1,48], 0,2366 0,57 [0,22; 1,45], 0,2390
G292-0111	143	14 (9,8)			157	16 (10,2)	0,96 [0,45; 2,04], 0,9080 0,96 [0,49; 1,90], 0,9080

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			155	14 (9)	148	9 (6,1)	1,53 [0,64; 3,66], 0,3352 1,49 [0,66; 3,33], 0,3363
G236-0104			7	1 (14,3)	17	2 (11,8)	1,25 [0,09; 16,50], 0,8654 1,21 [0,13; 11,33], 0,8647

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

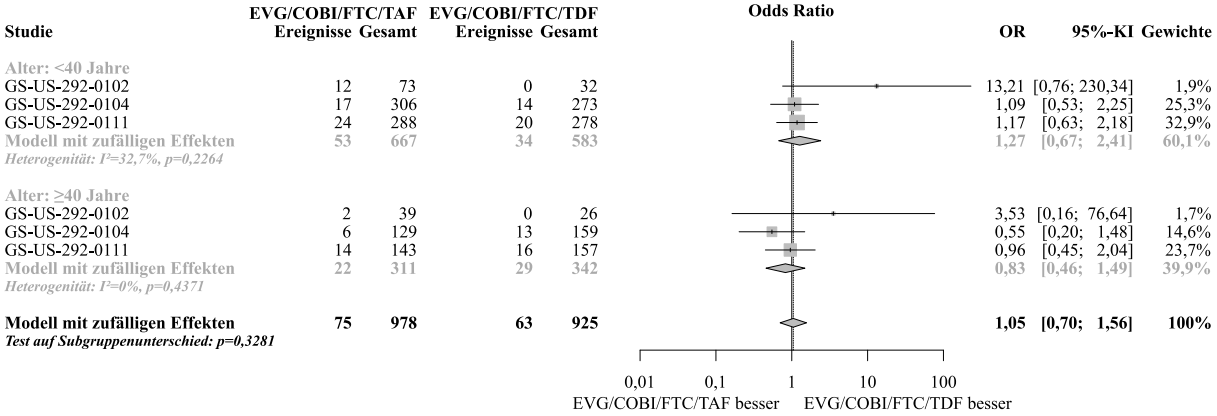


Abbildung 180: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

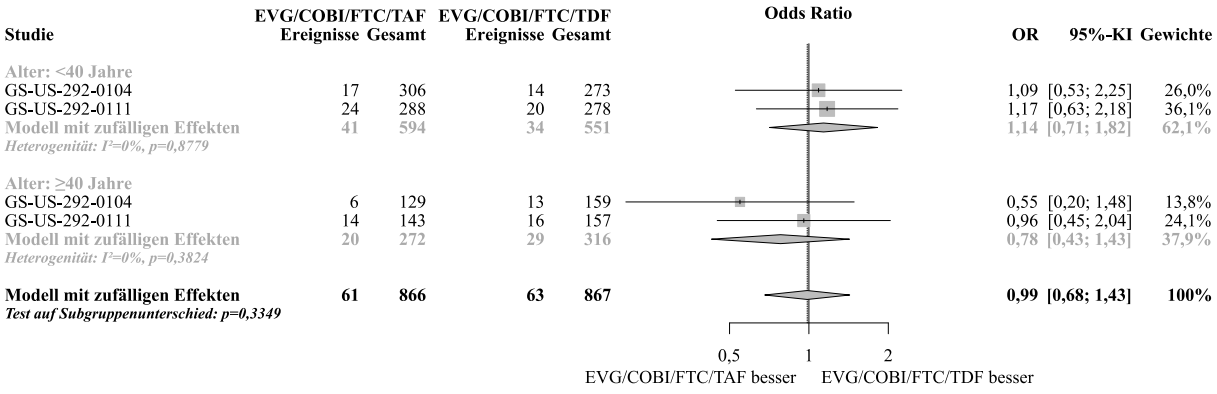


Abbildung 181: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, Ausschluss von Studie 292-0102)

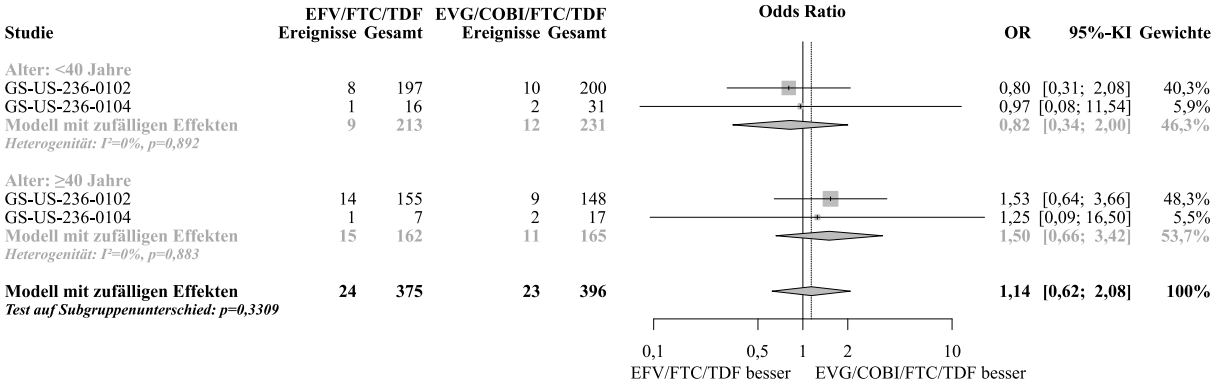


Abbildung 182: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-207: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Alter			
Unter Einschluss der Studie G292-0102			
<40 Jahre	1,27 [0,67; 2,41], 0,4579 1,23 [0,70; 2,17], 0,4718	0,82 [0,34; 2,00], 0,6681 0,83 [0,36; 1,94], 0,6689	1,55 [0,52; 4,62], 0,4345 1,48 [0,53; 4,10], 0,4496
≥40 Jahre	0,83 [0,46; 1,49], 0,5236 0,84 [0,49; 1,45], 0,5302	1,50 [0,66; 3,42], 0,3334 1,45 [0,68; 3,10], 0,3360	0,55 [0,20; 1,51], 0,2469 0,58 [0,23; 1,47], 0,2511
Interaktionstest	0,3281 0,3401	0,3309 0,3367	0,1738 0,1827
Unter Ausschluss der Studie G292-0102			
<40 Jahre	1,14 [0,71; 1,82], 0,5941 1,13 [0,73; 1,75], 0,5929	0,82 [0,34; 2,00], 0,6681 0,83 [0,36; 1,94], 0,6689	1,38 [0,51; 3,77], 0,5298 1,36 [0,52; 3,52], 0,5314
≥40 Jahre	0,78 [0,43; 1,43], 0,4195 0,80 [0,46; 1,39], 0,4327	1,50 [0,66; 3,42], 0,3334 1,45 [0,68; 3,10], 0,3360	0,52 [0,19; 1,44], 0,2086 0,55 [0,22; 1,41], 0,2152
Interaktionstest	0,3349 0,3438	0,3309 0,3367	0,1813 0,1884

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Geschlecht

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-208: Subgruppenanalyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Männlich							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	108	13 (12)			57	0	16,26 [0,95; 278,68], 0,0544 14,37 [0,87; 237,36], 0,0626
G292-0104	364	21 (5,8)			376	24 (6,4)	0,90 [0,49; 1,64], 0,7270 0,90 [0,51; 1,59], 0,7270
G292-0111	369	31 (8,4)			364	28 (7,7)	1,10 [0,65; 1,88], 0,7244 1,09 [0,67; 1,78], 0,7245
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			316	19 (6)	307	19 (6,2)	0,97 [0,50; 1,87], 0,9268 0,97 [0,52; 1,80], 0,9268
G236-0104			21	2 (9,5)	44	4 (9,1)	1,05 [0,18; 6,26], 0,9550 1,05 [0,21; 5,27], 0,9550
Weiblich							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	4	1 (25)			1	0	1,29 [0,03; 53,51], 0,8949 1,20 [0,08; 18,75], 0,8966
G292-0104	71	2 (2,8)			56	3 (5,4)	0,51 [0,08; 3,18], 0,4722 0,53 [0,09; 3,04], 0,4727
G292-0111	62	7 (11,3)			71	8 (11,3)	1,00 [0,34; 2,94], 0,9967 1,00 [0,39; 2,61], 0,9967
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			36	3 (8,3)	41	0	8,67 [0,43; 173,82], 0,1579 7,95 [0,42; 148,82], 0,1656
G236-0104			2	0	4	0	n.b. n.b.

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

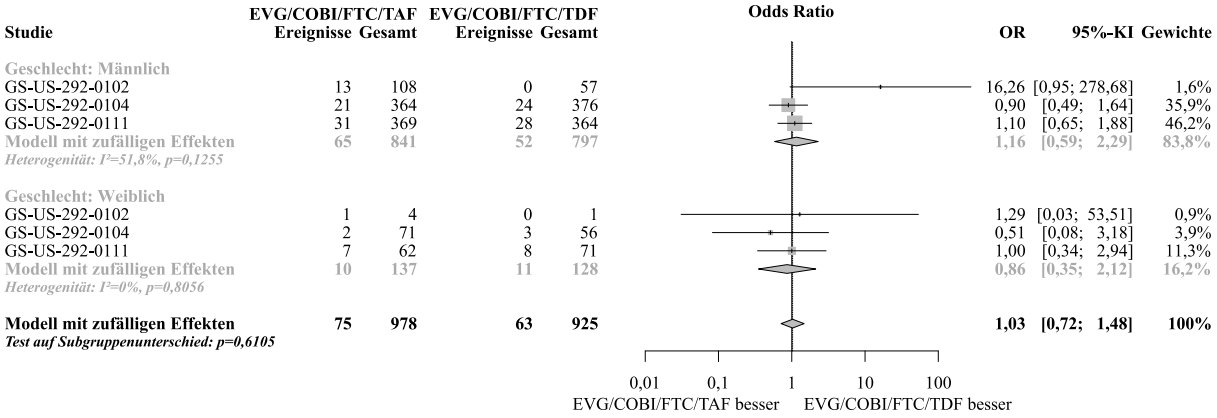


Abbildung 183: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

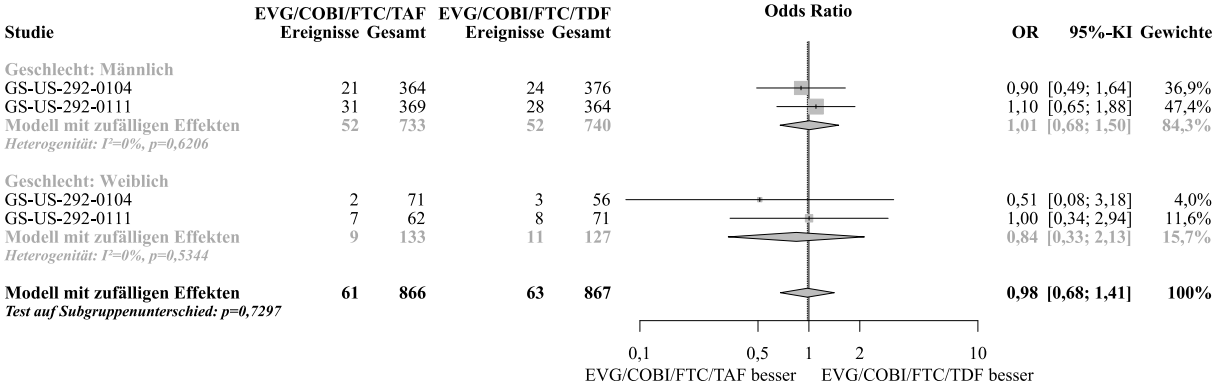


Abbildung 184: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, Ausschluss von Studie G292-0102)

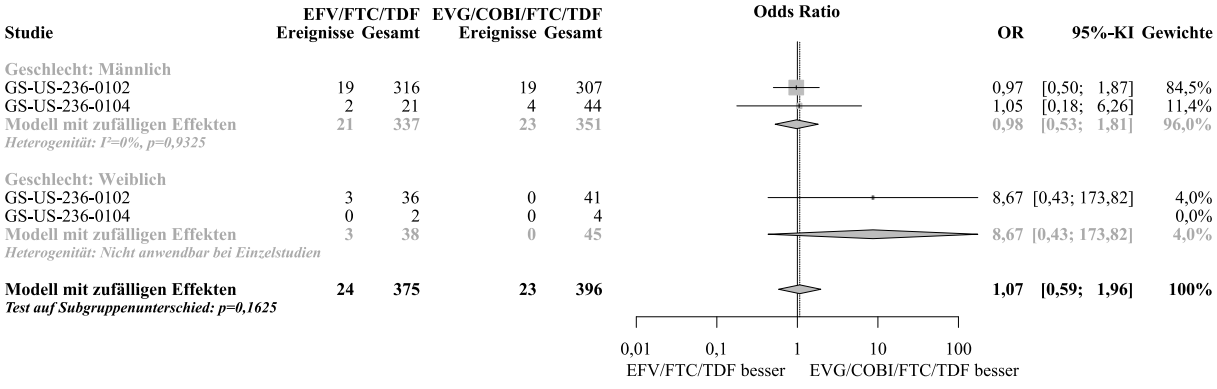


Abbildung 185: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-209: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Geschlecht			
Unter Einschluss der Studie G292-0102			
Männlich	1,16 [0,59; 2,29], 0,6730 1,13 [0,61; 2,09], 0,7039	0,98 [0,53; 1,81], 0,9468 0,98 [0,55; 1,74], 0,9476	1,18 [0,47; 2,96], 0,7204 1,15 [0,49; 2,68], 0,7467
Weiblich	0,86 [0,35; 2,12], 0,7495 0,89 [0,40; 1,98], 0,7741	8,67 [0,43; 173,82], 0,1579 7,95 [0,42; 148,82], 0,1656	0,10 [0,00; 2,28], 0,1486 0,11 [0,01; 2,33], 0,1577
Interaktionstest	0,6105 0,6460	0,1625 0,1697	0,1371 0,1477
Unter Ausschluss der Studie G292-0102			
Männlich	1,01 [0,68; 1,50], 0,9733 1,01 [0,70; 1,46], 0,9691	0,98 [0,53; 1,81], 0,9468 0,98 [0,55; 1,74], 0,9476	1,03 [0,49; 2,14], 0,9408 1,03 [0,52; 2,04], 0,9392
Weiblich	0,84 [0,33; 2,13], 0,7175 0,86 [0,37; 2,00], 0,7340	8,67 [0,43; 173,82], 0,1579 7,95 [0,42; 148,82], 0,1656	0,10 [0,00; 2,24], 0,1454 0,11 [0,01; 2,29], 0,1538
Interaktionstest	0,7297 0,7441	0,1625 0,1697	0,1514 0,1590

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Ausgangsviruslast

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-210: Subgruppenanalyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
≤100.000 Kopien/mL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	93	12 (12,9)			42	0	13,04 [0,75; 225,59], 0,0775 11,44 [0,69; 188,74], 0,0885
G292-0104	331	12 (3,6)			336	18 (5,4)	0,66 [0,31; 1,40], 0,2835 0,68 [0,33; 1,38], 0,2841
G292-0111	339	28 (8,3)			336	27 (8)	1,03 [0,59; 1,79], 0,9153 1,03 [0,62; 1,71], 0,9153
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			236	14 (5,9)	230	7 (3)	2,01 [0,80; 5,07], 0,1398 1,95 [0,80; 4,74], 0,1412
G236-0104			18	2 (11,1)	37	2 (5,4)	2,19 [0,28; 16,95], 0,4536 2,06 [0,31; 13,43], 0,4519
>100.000 Kopien/mL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	19	2 (10,5)			16	0	4,71 [0,21; 105,69], 0,3285 4,25 [0,22; 82,57], 0,3391
G292-0104	104	11 (10,6)			96	9 (9,4)	1,14 [0,45; 2,89], 0,7772 1,13 [0,49; 2,60], 0,7774
G292-0111	92	10 (10,9)			99	9 (9,1)	1,22 [0,47; 3,15], 0,6819 1,20 [0,51; 2,81], 0,6820
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			116	8 (6,9)	118	12 (10,2)	0,65 [0,26; 1,66], 0,3734 0,68 [0,29; 1,60], 0,3745
G236-0104			5	0	11	2 (18,2)	0,35 [0,01; 8,58], 0,5167 0,40 [0,02; 7,08], 0,5320

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

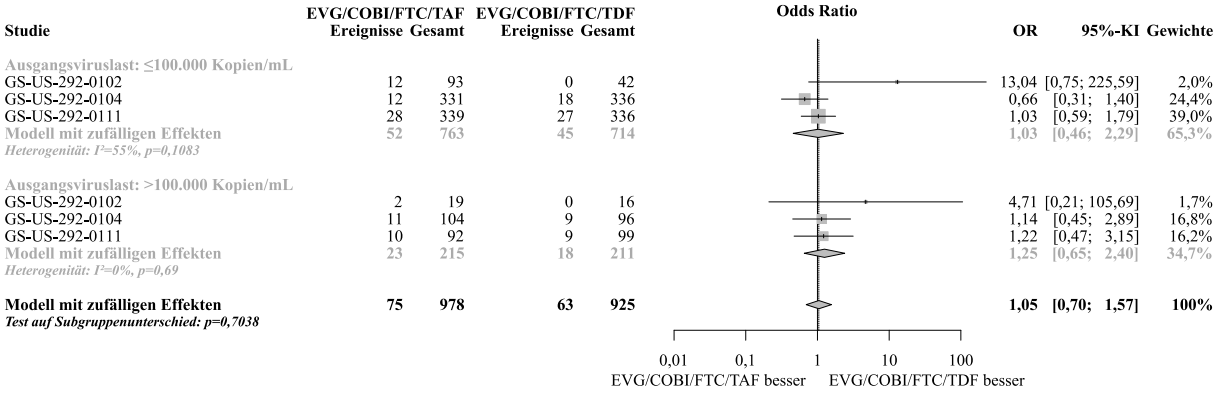


Abbildung 186: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

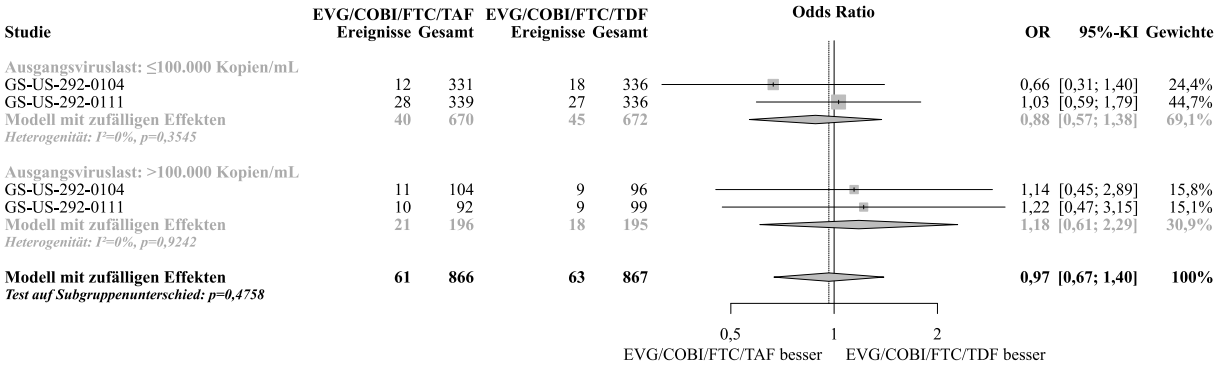


Abbildung 187: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, Ausschluss von Studie G292-0102)

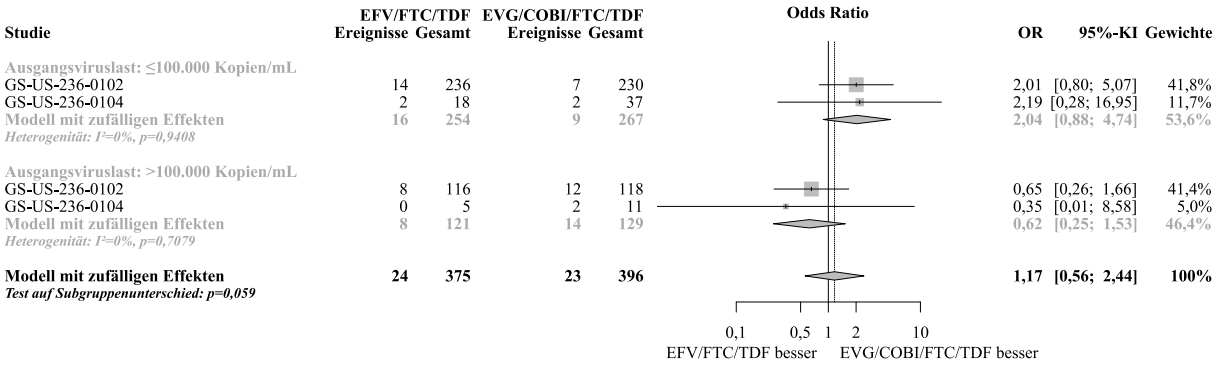


Abbildung 188: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 48)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-211: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Ausgangsviruslast			
Unter Einschluss der Studie G292-0102			
≤100.000 Kopien/mL	1,03 [0,46; 2,29], 0,9510 1,00 [0,48; 2,10], 0,9897	2,04 [0,88; 4,74], 0,0981 1,97 [0,88; 4,40], 0,0986	0,50 [0,16; 1,62], 0,2484 0,51 [0,17; 1,52], 0,2275
>100.000 Kopien/mL	1,25 [0,65; 2,40], 0,4952 1,22 [0,68; 2,19], 0,5042	0,62 [0,25; 1,53], 0,3003 0,65 [0,29; 1,48], 0,3032	2,01 [0,67; 6,09], 0,2154 1,88 [0,69; 5,16], 0,2202
Interaktionstest	0,7038 0,6857	0,0590 0,0586	0,0910 0,0857
Unter Ausschluss der Studie G292-0102			
≤100.000 Kopien/mL	0,88 [0,57; 1,38], 0,5812 0,89 [0,59; 1,35], 0,5941	2,04 [0,88; 4,74], 0,0981 1,97 [0,88; 4,40], 0,0986	0,43 [0,17; 1,12], 0,0853 0,45 [0,18; 1,12], 0,0868
>100.000 Kopien/mL	1,18 [0,61; 2,29], 0,6249 1,16 [0,64; 2,11], 0,6251	0,62 [0,25; 1,53], 0,3003 0,65 [0,29; 1,48], 0,3032	1,90 [0,62; 5,78], 0,2613 1,79 [0,65; 4,93], 0,2627
Interaktionstest	0,4758 0,4808	0,0590 0,0586	0,0486 0,0482

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Woche 96

Ausgangsviruslast

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-212: Subgruppenanalyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
≤100.000 Kopien/mL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	331	19 (5,7)			336	28 (8,3)	0,67 [0,37; 1,22], 0,1931 0,69 [0,39; 1,21], 0,1939
G292-0111	339	34 (10)			336	33 (9,8)	1,02 [0,62; 1,70], 0,9280 1,02 [0,65; 1,61], 0,9280
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			236	20 (8,5)	230	13 (5,7)	1,55 [0,75; 3,19], 0,2380 1,50 [0,76; 2,94], 0,2390
>100.000 Kopien/mL							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	104	12 (11,5)			96	11 (11,5)	1,01 [0,42; 2,40], 0,9858 1,01 [0,47; 2,17], 0,9858
G292-0111	92	11 (12)			99	11 (11,1)	1,09 [0,45; 2,64], 0,8549 1,08 [0,49; 2,36], 0,8549
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			116	10 (8,6)	118	15 (12,7)	0,65 [0,28; 1,51], 0,3138 0,68 [0,32; 1,45], 0,3153

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

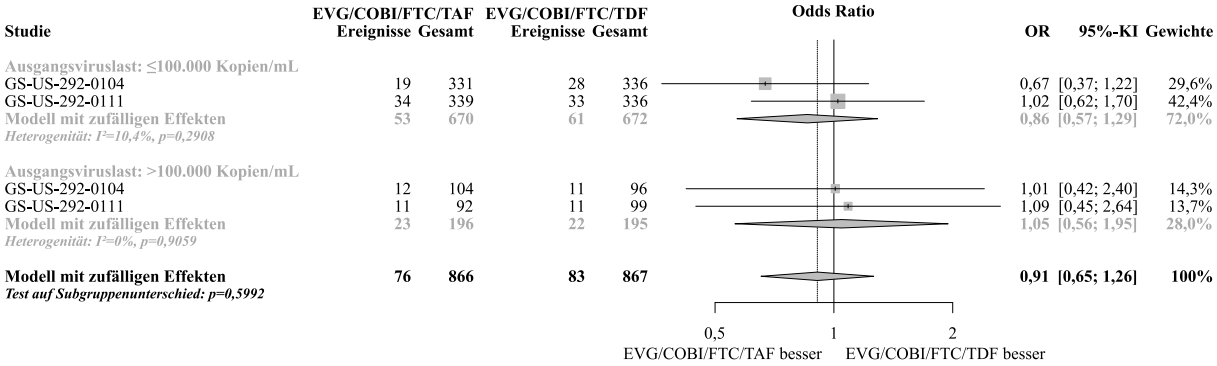


Abbildung 189: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-213: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Ausgangsviruslast			
≤100.000 Kopien/mL	0,86 [0,57; 1,29], 0,4587 0,87 [0,60; 1,27], 0,4706	1,55 [0,75; 3,19], 0,2380 1,50 [0,76; 2,94], 0,2390	0,55 [0,24; 1,27], 0,1639 0,58 [0,27; 1,26], 0,1676
>100.000 Kopien/mL	1,05 [0,56; 1,95], 0,8882 1,04 [0,60; 1,80], 0,8882	0,65 [0,28; 1,51], 0,3138 0,68 [0,32; 1,45], 0,3153	1,61 [0,57; 4,61], 0,3710 1,53 [0,60; 3,91], 0,3706
Interaktionstest	0,5992 0,5993	0,1254 0,1252	0,1174 0,1166

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

4.3.2.1.3.2.14 Subgruppenanalysen für Knochenfrakturen (HLGT)

Woche 48

Alter

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-214: Subgruppenanalyse für Knochenfrakturen (HLGT), stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 48)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
<40 Jahre							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	73	1 (1,4)			32	0	POR: 4,21 [0,06; 297,77], 0,5079 1,34 [0,05; 33,90], 0,8572 1,34 [0,06; 31,98], 0,8574
G292-0104	306	7 (2,3)			273	6 (2,2)	POR: 1,04 [0,35; 3,13], 0,9420 1,04 [0,35; 3,14], 0,9420 1,04 [0,35; 3,06], 0,9420
G292-0111	288	4 (1,4)			278	2 (0,7)	POR: 1,89 [0,38; 9,44], 0,4373 1,94 [0,35; 10,70], 0,4450 1,93 [0,36; 10,46], 0,4454
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			197	4 (2,0)	200	5 (2,5)	POR: 0,81 [0,22; 3,03], 0,7536 0,81 [0,21; 3,06], 0,7537 0,81 [0,22; 2,98], 0,7538
G236-0104			16	0	31	1 (3,2)	POR: 0,22 [0,00; 13,74], 0,4725 0,62 [0,02; 15,99], 0,7707 0,63 [0,03; 14,59], 0,7715

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
≥40 Jahre							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0102	39	0			26	2 (7,7)	POR: 0,08 [0,00; 1,37], 0,0809 0,12 [0,01; 2,69], 0,1838 0,14 [0,01; 2,70], 0,1903
G292-0104	129	0			159	5 (3,1)	POR: 0,16 [0,03; 0,94], 0,0425 0,11 [0,01; 1,98], 0,1339 0,11 [0,01; 2,00], 0,1369
G292-0111	143	0			157	2 (1,3)	POR: 0,15 [0,01; 2,37], 0,1764 0,22 [0,01; 4,55], 0,3250 0,22 [0,01; 4,53], 0,3262
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			155	2 (1,3)	148	1 (0,7)	POR: 1,87 [0,19; 18,11], 0,5897 1,92 [0,17; 21,42], 0,5955 1,91 [0,18; 20,84], 0,5957
G236-0104			7	0	17	0	n.b. n.b.

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

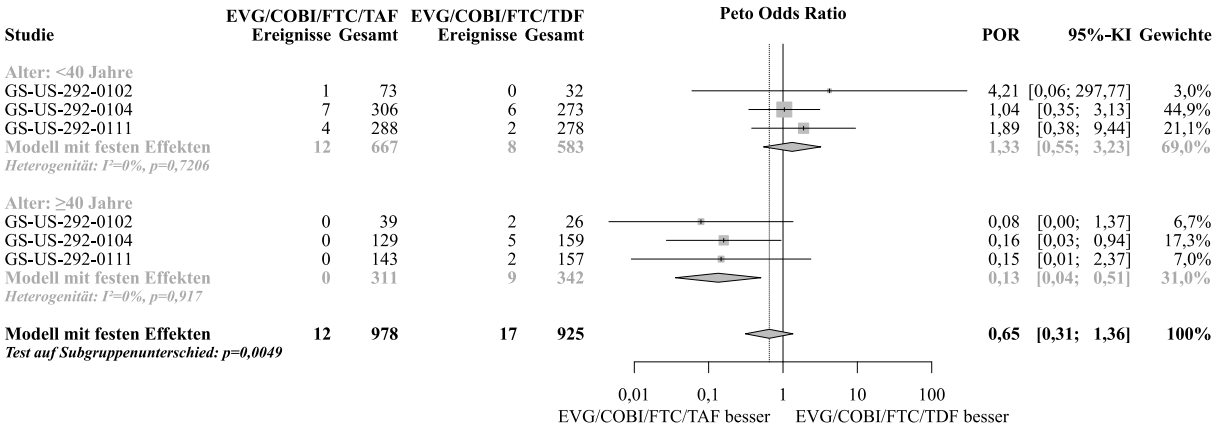


Abbildung 190: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT), stratifiziert nach Alter aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48)

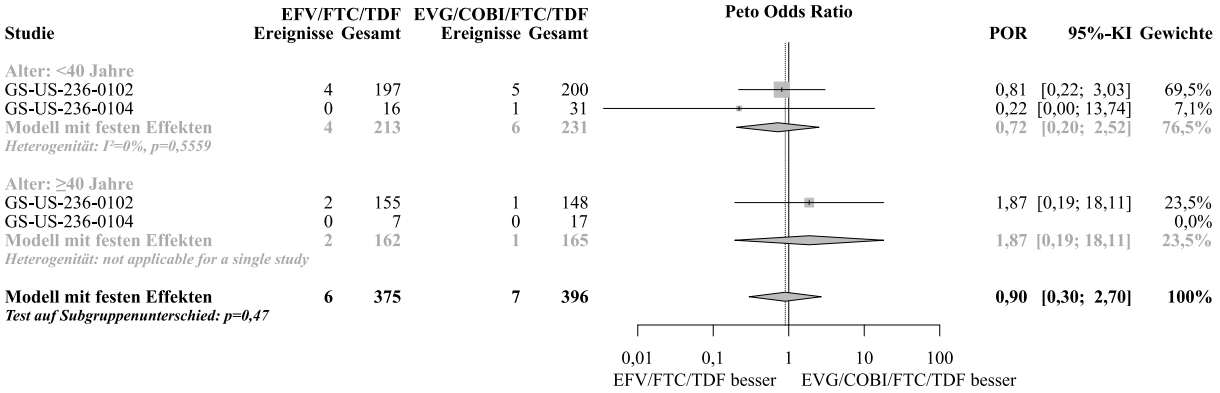


Abbildung 191: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT), stratifiziert nach Alter aus RCT; EFV/FTC/TDF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-215: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Knochenfrakturen (HLGT), stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 48)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Alter			
<40 Jahre	POR: 1,33 [0,55; 3,23], 0,5314 1,26 [0,52; 3,07], 0,6121 1,25 [0,52; 3,00], 0,6149	POR: 0,72 [0,20; 2,52], 0,6049 0,78 [0,23; 2,66], 0,6887 0,78 [0,24; 2,60], 0,6886	POR: 1,85 [0,40; 8,63], 0,4332 1,62 [0,35; 7,40], 0,5341 1,60 [0,36; 7,07], 0,5352
≥40 Jahre	POR: 0,13 [0,04; 0,51], 0,0030 0,14 [0,02; 0,80], 0,0274 0,15 [0,03; 0,82], 0,0287	POR: 1,87 [0,19; 18,11], 0,5897 1,92 [0,17; 21,42], 0,5955 1,91 [0,18; 20,84], 0,5957	POR: 0,07 [0,01; 0,998], 0,0498 0,07 [0,00; 1,44], 0,0855 0,08 [0,00; 1,46], 0,0880
Interaktionstest	POR: 0,0049 0,0282 0,0294	POR: 0,470 0,5124 0,5131	POR: 0,0367 0,0696 0,0715

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Woche 96

Alter

Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analyse

Tabelle 4-216: Subgruppenanalyse für Knochenfrakturen (HLGT), stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Safety-Population, Woche 96)

Subgruppe *Vergleich* Studie	**EVG/C/F/TAF (zbAM)**		**EFV/F/TDF (zVT)**		**EVG/C/F/TDF (Brücken-komparator)**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert**
<40 Jahre							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	306	11 (3,6)			273	8 (2,9)	1,24 [0,49; 3,12], 0,6547 1,23 [0,50; 3,01], 0,6549
G292-0111	288	8 (2,8)			278	3 (1,1)	2,62 [0,69; 9,98], 0,1582 2,57 [0,69; 9,60], 0,1593
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			197	6 (3)	200	8 (4)	0,75 [0,26; 2,21], 0,6073 0,76 [0,27; 2,15], 0,6075
≥40 Jahre							
EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF							
G292-0104	129	1 (0,8)			159	7 (4,4)	0,17 [0,02; 1,40], 0,0991 0,18 [0,02; 1,41], 0,1021
G292-0111	143	0			157	3 (1,9)	0,15 [0,01; 3,00], 0,2170 0,16 [0,01; 3,01], 0,2190
EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF							
G236-0102			155	2 (1,3)	148	2 (1,4)	0,95 [0,13; 6,86], 0,9629 0,95 [0,14; 6,69], 0,9629

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

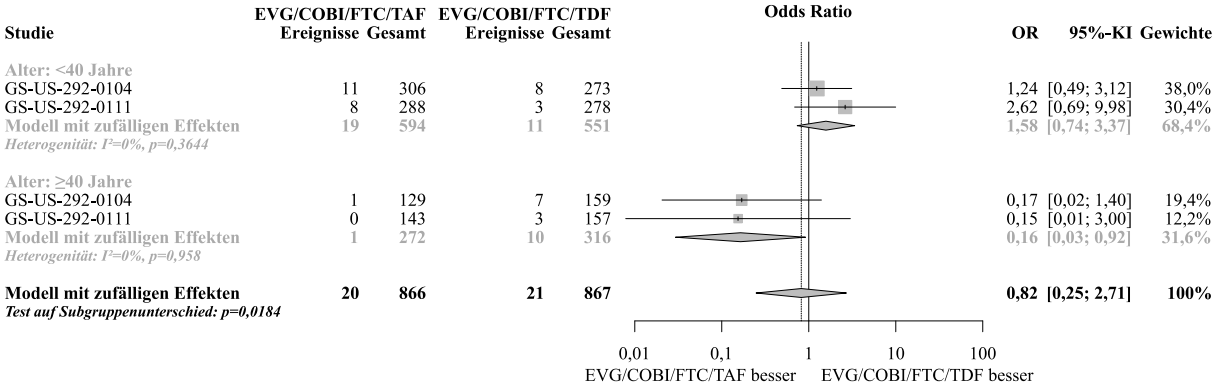


Abbildung 192: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT), stratifiziert nach Alter aus RCT; EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF (OR, REM, Woche 96)

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-217: Ergebnisse für den indirekten Vergleich der Subgruppenanalysen zu Knochenfrakturen (HLGT), stratifiziert nach Alter, aus RCT für indirekte Vergleiche (Woche 96)

Variable Subgruppe	**EVG/C/F/TAF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EFV/F/TDF vs. EVG/C/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**	**EVG/C/F/TAF vs. EFV/F/TDF** **OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
Alter			
<40 Jahre	1,58 [0,74; 3,37], 0,2417 1,55 [0,74; 3,25], 0,2455	0,75 [0,26; 2,21], 0,6073 0,76 [0,27; 2,15], 0,6075	2,09 [0,56; 7,82], 0,2734 2,04 [0,57; 7,30], 0,2748
≥40 Jahre	0,16 [0,03; 0,92], 0,0395 0,17 [0,03; 0,93], 0,0409	0,95 [0,13; 6,86], 0,9629 0,95 [0,14; 6,69], 0,9629	0,17 [0,01; 2,36], 0,1875 0,18 [0,01; 2,36], 0,1900
Interaktionstest	0,0184 0,0194	0,8372 0,8407	0,0949 0,0972

C=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

4.3.2.1.3.2.15 Subgruppenanalysen für Osteopenie (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM und/oder der zVT wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.2.1.3.2.16 Subgruppenanalysen für Osteoporose (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und/oder der zVT wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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*
- *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 4-218: 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		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-219: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-220: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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.

4.3.2.3 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 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*
- *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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-221: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zbAM

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
GS-US-292-0106 Phase-II/III	ja	ja	laufend	48 Wochen Extensionsphase: bis zur Erreichung des 18. Lebensjahrs und der kommerziellen Verfügbarkeit von EVG/COBI/FTC/ TAF für Erwachsene im betreffenden Land, bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von EVG/COBI/FTC/ TAF für Jugendliche im betreffenden Land oder zum Stopp des Entwicklungs-programms im betreffenden Land	EVG/COBI/FTC/TAF STR (150/150/200/10 mg)
GS-US-292-0112 Phase-III	ja	ja	laufend	96 Wochen Extensionsphase: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von EVG/COBI/FTC/ TAF oder zum Stopp des Entwicklungs-programms	EVG/COBI/FTC/TAF STR (150/150/200/10 mg)
COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, STR=Single-Tablet-Regimen, TAF=Tenofoviralafenamid					

Im Abschnitt weitere Untersuchungen werden nur zwei Studien deskriptiv dargestellt und entsprechend in Tabelle 4-221 gelistet, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens für EVG/COBI/FTC/TAF den Behörden übermittelt wurden. Es handelt sich dabei um zwei Studien in klinisch hochrelevanten Populationen: Eine einarmige Studie zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg und eine einarmige Studie bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von ≥30 mL/min).

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-221 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 4-221 haben den Stand vom 15. Oktober 2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-221 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-222: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zbAM

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
GS-US-292-0106	Da es sich um eine einarmige unkontrollierte Studie handelt, gibt es keinen Vergleichsarm mit der zVT (EFV in Kombination mit ABC/3TC für antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren)
GS-US-292-0112	Da es sich um eine einarmige unkontrollierte Studie handelt, gibt es keinen Vergleichsarm mit der jeweiligen zVT (EFV in Kombination mit ABC/3TC oder FTC/TDF für antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene bzw. individuelle antiretrovirale Therapie für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene)
3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, EFV=Efavirenz, FTC=Emtricitabin, TDF=Tenofovirdisoproxil, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Da die beiden Studien nicht zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen werden, werden sie hier formal ausgeschlossen. Die Ergebnisse der Studien GS-US-292-0106 und GS-US-292-0112 (im Weiteren abgekürzt mit G292-0106 bzw. G292-0112) werden jedoch im Folgenden aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und vor allem auch ihrer klinischen Relevanz in zwei hochrelevanten Teilpopulationen dargestellt: Die Zulassung von EVG/COBI/FTC/TAF in der Teilpopulation der Jugendlichen ab 12 Jahren basiert auf der Studie G292-0106 und die Zulassung für Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von ≥30 mL/min) auf der Studie G292-0112. Unabhängig von ihrer rein methodisch fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz zeigen beide Studien in wichtigen Teilpopulationen – Jugendliche ab 12 Jahren sowie Patienten mit Nierenfunktionsstörung – ein günstiges Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von EVG/COBI/FTC/TAF; dies bestätigt auch die europäische Zulassungsbehörde mit der Erteilung der Zulassung.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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



Abbildung 193: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM

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

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-221) 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 4-223: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zbAM

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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 sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Studien 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 und 4.3.2.3.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 4-224: Studienpool – Studien mit dem zbAM

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen**[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie**[b] **(ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag**[c] **(ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
nicht kontrolliert						
nicht zutreffend						
aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend						

[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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (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.

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

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-225: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nach-beobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
G292-0106	Offen, einarmig, multizentrisch, multinational, Phase-II/III	Antiretroviral nicht-vorbehandelte HIV-1-infizierte Jugendliche	EVG/COBI/FTC/ TAF: 150/150/200/10 mg einmal täglich oral n=50	Screening: 35 Tage Behandlung: 48 Wochen Follow-Up: 30 Tage	9 Zentren weltweit: (Thailand: 3, USA: 3, Südafrika: 2, Uganda: 1) Studienperiode: 6. Mai 2013 (erster Patient gescreent) – 10. August 2015 (letzte Patienten-beobachtung für diesen Report)	Primärer Endpunkt: Virologische Wirksamkeit zu Woche 24 Sekundäre Endpunkte: Veränderung der CD4-Zellzahl Unerwünschte Ereignisse
G292-0112	Offen, multizentrisch, multinational, multikohorten, Phase-III	HIV-1-infizierte Erwachsene mit einer stabilen Nierenfunktion mit leichter bis moderater Einschränkung Kohorte 1: Antiretroviral vorbehandelt Kohorte 2: Antiretroviral nicht-vorbehandelt	EVG/COBI/FTC/ TAF: 150/150/200/10 mg einmal täglich oral Safety-Population: Kohorte 1: n=242 Kohorte 2: n=6	Screening: 30 Tage Behandlung: 96 Wochen Follow-Up: 30 Tage	70 Zentren weltweit (USA: 51, Thailand: 4, UK: 4, Australien: 3, Spanien: 3, Frankreich: 2, Dominikanische Republik: 1, Mexiko: 1, Niederlande: 1) Studienperiode: 27. März 2013 (erster Patient gescreent) – 9. September 2014 (letzte Patientenbeobachtung für diesen Report)	Primärer Endpunkt: Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 24 Sekundäre Endpunkte: Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48 Veränderung der CD4-Zellzahl Unerwünschte Ereignisse

COBI=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, n=Anzahl der Patienten, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RNA=Ribonukleinsäure, TAF=Tenofoviralafenamid

Tabelle 4-226: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	**EVG/C/F/TAF**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
G292-0106	150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 10 mg TAF einmal täglich oral	Screening: 35 Tage Behandlung: 48 Wochen Follow-Up: 30 Tage
G292-0112	150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 10 mg TAF einmal täglich oral	Screening: 30 Tage Behandlung: 96 Wochen Follow-Up: 30 Tage
C/ COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F/ FTC=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralafenamid		

Tabelle 4-227: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Alter, Geschlecht, BMI; Safety-Population)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **MW (SD)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Baseline BMI (kg/m^2)** **MW (SD)**
G292-0106				
EVG/C/F/TAF	50	15 (1,9)	56,0/44,0	20,7 (3,20)
G292-0112				
EVG/C/F/TAF				
Kohorte 1	242	58 (9,9)	20,7/79,3	24,4 (4,12)
Kohorte 2	6	55 (7,1)	0/100,0	23,9 (4,03)
BMI=Body Mass Index, C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid				

Tabelle 4-228: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Rasse; Safety-Population)

Studie **Gruppe**	**Rasse n (%)**		
	Kaukasisch	**Asiatisch**	**Schwarz bzw. afrikanischer oder afro-amerikanischer Abstammung**
G292-0106			
EVG/C/F/TAF	0	6 (12,0)	44 (88,0)
G292-0112			
EVG/C/F/TAF			
Kohorte 1	152 (62,8)	34 (14,0)	44 (18,2)
Kohorte 2	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50,0)
C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, n=Anzahl Patienten in der Kategorie, TAF=Tenofoviralafenamid			

Tabelle 4-229: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Rasse; Safety-Population) (Fortsetzung)

Studie Gruppe	Rasse n (%)			
	Indianer/ Ureinwohner Alaskas	Hawaiianer/ Pazifik-insulaner	Andere	Nicht erlaubt zu fragen
G292-0106				
EVG/C/F/TAF	0	0	0	0
G292-0112				
EVG/C/F/TAF				
Kohorte 1	1 (0,4)	2 (0,8)	7 (2,9)	2 (0,8)
Kohorte 2	0	0	0	0

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, n=Anzahl Patienten in der Kategorie, TAF=Tenofoviralafenamid

Tabelle 4-230: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Ethnische Abstammung; Safety-Population)

Studie Gruppe	Ethnische Abstammung n (%)		
	Hispanisch/Latino	Nicht hispanisch/Latino	Nicht erlaubt zu fragen
G292-0106			
EVG/C/F/TAF	0	50 (100,0)	0
G292-0112			
EVG/C/F/TAF			
Kohorte 1	31 (12,8)	209 (86,4)	2 (0,8)
Kohorte 2	1 (16,7)	5 (83,3)	0

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, TAF=Tenofoviralafenamid

Tabelle 4-231: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Baseline HIV-1-RNA; Safety-Population)

Studie Gruppe	Baseline HIV-1-RNA (log_{10} Kopien/mL) Mittelwert (SD)	Baseline HIV-1-RNA Kopien/mL n (%)	
		≤100.000	>100.000
G292-0106			
EVG/C/F/TAF	4,62 (0,587)	39 (78,0)	11 (22,0)
G292-0112			
EVG/C/F/TAF			
Kohorte 1	1,32 (0,318)	242 (100,0)	0
Kohorte 2	4,66 (0,675)	4 (66,7)	2 (33,3)

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, RNA=Ribonukleinsäure, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid

Tabelle 4-232: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Baseline CD4-Zellzahl; Safety-Population)

Studie Gruppe	CD4-Zellzahl zu Baseline (/µL) Mittelwert (SD)	CD4-Zellzahl zu Baseline (/µL) n (%)			
		<200	≥200-<350	≥350-<500	≥500
G292-0106					
EVG/C/F/TAF	471 (212,2)	4 (8,0)	9 (18,0)	18 (36,0)	19 (38,0)
G292-0112					
EVG/C/F/TAF					
Kohorte 1	664 (286,4)	5 (2,1)	19 (7,9)	53 (21,9)	165 (68,2)
Kohorte 2	412 (244,0)	2 (33,3)	0	2 (33,3)	2 (33,3)

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid

Tabelle 4-233: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Krankheitsstatus, eGFR/eGFR$_{CG}$; Safety-Population)

Studie Gruppe	HIV Krankheitsstatus n (%)			eGFR Mittelwert (SD)
	Asymptomatisch	Symptomatische HIV-Infektionen	AIDS	
G292-0106				
EVG/C/F/TAF	42 (84,0)	8 (16,0)	0	158,8 (37,80)[a]
G292-0112				
EVG/C/F/TAF				
Kohorte 1	180 (74,4)	28 (11,6)	34 (14,0)	54,8 (11,64)[b]
Kohorte 2	5 (83,3)	1 (16,7)	0	55,1 (11,73)[b]

[a] Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Schwartz/MDRD (mL/min/1,73 m^2)

[b] Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance) (mL/min)

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, C=Cobicistat, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid

Tabelle 4-234: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Adhärenz; Safety-Population)

Studie **Gruppe**	**Anzahl Patienten, die mindestens eine Flasche wieder zurückgaben n (%)**	**Adhärenz-Rate[a] n (%)**				**Adhärenz-Rate[a]**
		<80%	**≥80-<90%**	**≥90-<95%**	**≥95%**	**Mittelwert (SD)**
G292-0106						
EVG/C/F/TAF	49 (98,0)	0	3 (6,1)	5 (10,2)	41 (83,7)	97,2 (3,39)
G292-0112						
EVG/C/F/TAF						
Kohorte 1	242 (100,0)	0	9 (3,7)	26 (10,7)	207 (85,5)	97,6 (3,42)
Kohorte 2	6 (100,0)	0	0	0	6 (100,0)	98,6 (0,75)

[a] Adhärenz-Rate berechnet sich basierend auf der Anzahl an Patienten, die mindestens eine Flasche zurückgaben

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid

Tabelle 4-235: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie **Disposition**	**EVG/C/F/TAF**		
	G292-0106 n (%)	**G292-0112 n (%)**	
		Kohorte 1	Kohorte 2
Gescreent	63	367	13
Gescreent, Behandlung nicht erhalten	13		
Fehler beim Screening, Behandlung nicht erhalten	13	121	7
Behandlung erhalten	50	242	6
Part A	24		
Part B	26		
Safety-Population	50	242	6
FAS-Population	50	242	6
Studienabbrecher	2 (4,0)	16 (6,5%)	0
Hauptphase			
Behandlung abgeschlossen	48 (96,0)		
Studie abgeschlossen	48 (96,0)		
Vorzeitiger Abbruch der Behandlung und der Studie	2 (4,0)		

Studie **Disposition**	**EVG/C/F/TAF**		
	G292-0106 **n (%)**	**G292-0112** **n (%)**	
		Kohorte 1	Kohorte 2
Patienten, die nicht in die Extensionsphase eintreten	0		
Extensionsphase			
Patienten, die in die Extensionsphase eingetreten sind	48 (96,0)		
Anhaltende Behandlung	48 (100,0)		
Verbleib in der Studie	48 (100,0)		

[a] Randomisierte Phase dauerte bis Woche 60

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, FAS=Full-Analysis-Set, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, TAF=Tenofoviralafenamid

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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

G292-0106

Die Studie G292-0106 ist eine einarmige, offene Studie, in die antiretroviral nicht-vorbehandelte jugendliche Patienten zwischen zwölf und 18 Jahren (Kohorte 1) und virologisch supprimierte Kinder zwischen sechs und zwölf Jahren (Kohorte 2) mit HIV-1-Infektion eingeschlossen wurden. Die im zweiten Interimbericht und entsprechend auch hier dargestellten Ergebnisse beschränken sich auf die Population der antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen zwischen zwölf und 18 Jahren. Einschlusskriterien für Kohorte 1 waren unter anderem ein Alter zwischen 12 und 18 Jahren, eine HIV-1-RNA-Viruslast ≥1.000 Kopien/mL und eine Genotypisierung, die Sensitivität gegenüber EVG, FTC und Tenofovir zeigt. Ausschlusskriterien waren z. B. eine Schwangerschaft, vorherige Einnahme von jeglichen zugelassenen oder investigativen antiretroviralen Arzneimitteln oder eine Diagnose eines neuen AIDS-definierenden Ereignisses innerhalb von 30 Tagen vor Studieneintritt. Alle Patienten erhielten täglich 150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC und 10 mg TAF.

Der Studieneinschluss für Kohorte 1 (12 bis <18 Jahre) und Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre) erfolgte in zwei Abschnitten:

Teil A: Zunächst wurde die erste Teilgruppe in Kohorte 1 eingeschlossen, um Steady-State/ Pharmakokinetik zu evaluieren und die Dosis von EVG/COBI/FTC/TAF zu bestätigen. Hierzu nahmen alle Patienten in Teil A zu Woche 4 an einer intensiven Pharmakokinetik-Evaluation teil; danach nahmen die Patienten EVG/COBI/FTC/TAF weiterhin unverändert ein und besuchten die festgelegten Visiten.

Teil B: Nach Bestätigung der EVG- und COBI-Spiegel sowie eines Reviews der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Kohorte 1, Teil A, durch ein unabhängiges Data Monitoring Committee wurden weitere Patienten in Kohorte 1, Teil B, eingeschlossen. Der Einschluss weiterer Patienten in Kohorte 2, Teil B, wird nach Vorlage der Daten aus Kohorte 2, Teil A, in Betracht gezogen.

Nach einer 35-tägigen Screening-Phase wurden die Patienten über 48 Wochen mit EVG/COBI/FTC/TAF behandelt. Anschließend traten sie in die 30-tägige Follow-Up Phase ein.

Die Studie wurde in neun Zentren weltweit durchgeführt.

G292-0112

Die Studie G292-0112 ist eine einarmige, offene Studie, in der antiretroviral nicht-vorbehandelte (Kohorte 2) sowie vorbehandelte (Kohorte 1) erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion und einer leichten bis moderaten Nierenfunktionseinschränkung (stabile $eGFR_{CG}$ zwischen 30 und 69 mL/min) eingeschlossen wurden. Einschlusskriterien waren unter anderem eine CD4-Zellzahl von mindestens 50 Zellen/µL und Sensitivität bzw. keine bekannten Resistenzen gegenüber den Wirkstoffen EVG, FTC und TDF. Speziell für Kohorte 1 galt, dass Patienten seit mindestens sechs Monaten vor dem Screening und auch zum Screening eine nicht nachweisbare Viruslast aufweisen mussten. In Kohorte 2 mussten Patienten eine HIV-1-RNA-Viruslast ≥1.000 Kopien/mL aufweisen. Ausschlusskriterien waren unter anderem Schwangerschaft, eine Hepatitis-C-Virus-Behandlung oder eine Diagnose eines neuen AIDS-definierenden Ereignisses innerhalb von 30 Tagen vor Studieneintritt. Alle Patienten erhielten täglich 150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC und 10 mg TAF.

Das Woche 48 FAS wurde speziell definiert als alle Patienten, die bis oder am 15. November 2013 die Behandlung begannen, damit für die Analyse des sekundären Endpunktes - virologisches Ansprechen zu Woche 48 - alle diese Patienten 48 Wochen der Behandlung abschliessen konnten und in der Analyse berücksichtigt werden konnten. Dies wurde so definiert, um für die Zulassung die aktuellsten Daten einschliessen zu können. Entsprechend beziehen sich auch die Woche 48-Ergebnisse zur Sicherheit auf diese Daten.

Nach einer 30-tägigen Screening-Phase wurden die Patienten 96 Wochen mit EVG/COBI/FTC/TAF behandelt. Anschließend traten sie in die 30-tägige Follow-Up Phase ein.

Die Studie wurde in 70 Zentren weltweit durchgeführt.

Studienpopulation

G292-0106

Die antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten waren im Mittel 15 Jahre alt und 56,0% der Patienten waren weiblich (siehe Tabelle 4-227). Der Großteil der Patienten war schwarz bzw. afrikanischer Abstammung (88,0%) (siehe Tabelle 4-228). Tabelle 4-230 zeigt, dass alle Patienten nicht-hispanisch/Latino waren. Zu Baseline lag die HIV-1-RNA-Viruslast bei durchschnittlich 4,62 $\log_{10}$ Kopien/mL; 39 (78,0%) Patienten wiesen zu Baseline eine Viruslast ≤100.000 Kopien/mL auf (Tabelle 4-231). Die CD4-Zellzahl lag zu Baseline bei 471 Zellen/µL. Vier (8,0%) Patienten hatten eine CD4-Zellzahl zu Baseline von <200 Zellen/µL, bei neun (18,0%) Patienten lag die CD4-Zellzahl zwischen 200 und 349 Zellen/µL und 18 (36,0%) Patienten wiesen zu Baseline eine CD4-Zellzahl zwischen 350 und 499 Zellen/µL auf. 19 (38,0%) Patienten hatten zu Baseline eine CD4-Zellzahl von über 499 Zellen/µL (siehe Tabelle 4-232). 42 (84,0%) Patienten waren zu Baseline asymptomatisch und acht (16,0%) Patienten wiesen symptomatische HIV-1-Infektionen auf. Die eGFR nach Schwartz lag zu Baseline bei 158,8 mL/min/1,73 m^2 (Tabelle 4-233). Zu Woche 48 gaben 49 (98,0%) Patienten mindestens eine Flasche wieder zurück und konnten somit Adhärenz-Daten liefern. Der Großteil der Patienten (83,7%) wies eine Adhärenz-Rate ≥95% auf (siehe Tabelle 4-234). Zwei Patienten haben die Studie abgebrochen.

G292-0112

Die antiretroviral vorbehandelten Patienten (Kohorte 1) waren im Mittel 58 Jahre und 79,3% der Patienten waren männlich (siehe Tabelle 4-227). 62,8% der Patienten waren kaukasischer und 18,2% waren schwarz bzw. afrikanischer Abstammung (siehe Tabelle 4-228). Tabelle 4-230 zeigt, dass 209 (86,4%) Patienten nicht-hispanisch/Latino waren. Zu Baseline lag die HIV-1-RNA-Viruslast bei durchschnittlich 1,32 $\log_{10}$; alle 242 Patienten wiesen zu Baseline eine Viruslast ≤100.000 Kopien/mL auf (Tabelle 4-231). Die CD4-Zellzahl lag zu Baseline bei 664 Zellen/µL. Fünf (2,1%) Patienten hatten eine CD4-Zellzahl zu Baseline von <200 Zellen/µL, bei 19 (7,9%) Patienten lag die CD4-Zellzahl zwischen 200 und 349 Zellen/µL und 53 (21,9%%) Patienten wiesen zu Baseline eine CD4-Zellzahl zwischen 350 und 499 Zellen/µL auf. 165 (68,2%) Patienten hatten zu Baseline eine CD4-Zellzahl ≥500 Zellen/µL (siehe Tabelle 4-232). 180 (74,4%) Patienten waren zu Baseline asymptomatisch und 28 (11,6%) Patienten wiesen symptomatische HIV-Infektionen auf. Die $eGFR_{CG}$ lag zu Baseline bei 54,8 mL/min (Tabelle 4-233). Zu Woche 24 gaben alle Patienten mindestens eine Flasche wieder zurück und konnten somit Adhärenz-Daten liefern. 207 (85,5%) Patienten wiesen eine Adhärenz-Rate ≥95% auf (siehe Tabelle 4-234). 16 (6,5%) Patienten haben die Studie abgebrochen.

Die antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) waren im Mittel 55 Jahre und alle Patienten waren männlich (siehe Tabelle 4-227). 50,0% der Patienten war schwarz bzw. afrikanischer und 33,3% waren kaukasischer Abstammung (siehe Tabelle 4-228). Tabelle 4-230 zeigt, dass fünf (83,3%) Patienten nicht-hispanisch/Latino waren. Zu Baseline lag die HIV-1-RNA-Viruslast bei durchschnittlich 4,66 $\log_{10}$; vier (66,7%) Patienten wiesen zu Baseline eine Viruslast ≤100.000 Kopien/mL auf (Tabelle 4-231). Die CD4-Zellzahl lag zu

Baseline bei 412 Zellen/µL. Zwei (33,3%) Patienten hatten eine CD4-Zellzahl zu Baseline von <200 Zellen/µL, bei keinem der Patienten lag die CD4-Zellzahl zwischen 200 und 349 Zellen/µL und zwei (33,3%) Patienten wiesen zu Baseline eine CD4-Zellzahl zwischen 350 und499 Zellen/µL auf. Zwei (33,3%) Patienten hatten zu Baseline eine CD4-Zellzahl ≥500 Zellen/µL (siehe Tabelle 4-232). Fünf (83,3%) Patienten waren zu Baseline asymptomatisch und ein Patient wies symptomatische HIV-Infektionen auf. Die $eGFR_{CG}$ lag zu Baseline bei 55,1 mL/min (Tabelle 4-233). Zu Woche 24 gaben alle Patienten mindestens eine Flasche wieder zurück und konnten somit Adhärenz-Daten liefern. Alle Patienten wiesen eine Adhärenz-Rate ≥95% auf (siehe Tabelle 4-234). Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der CSR-Erstellung noch in Behandlung. Es gab keinen Patienten, der die Studie abgebrochen hat.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Nachdem die in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Studien nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, wird nicht auf deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag eingegangen.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-236: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
G292-0106	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ja	ja	hoch
G292-0112	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich um einarmige Studien handelt, sind eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, eine Verdeckung der Gruppenzuteilung und eine Verblindung hier nicht zutreffend.

Es können keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden und es gibt keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte.

Da dies unkontrollierte Studien sind, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Virologische Wirksamkeit – 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 4-237: Operationalisierung von virologische Wirksamkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
G292-0106	Virologische Wirksamkeit wurde mittels Snapshot-Algorithmus gemessen. Die Patienten wurden in die folgenden Kategorien eingeteilt: <u>Virologisches Ansprechen</u> Anteil an Patienten mit HIV-1-RNA<50 Kopien/mL im Analysefenster, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden <u>Virologisches Versagen</u> Anteil an Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten: • letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/mL, oder • fehlende HIV-1-RNA-Daten im Analysefenster und Therapieabbruch vor oder im Analysefenster – aufgrund fehlender Wirksamkeit oder – aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/mL • im Zeitraum zwischen der ersten Studienbehandlung und dem Zeitpunkt der letzten HIV-1-RNA-Messung unter Therapie im Analysefenster: Einnahme einer antiretroviralen Behandlung, die nicht die Studienbehandlung ist <u>Keine Daten im Analysefenster</u> Anteil an Patienten, die aus einem der folgenden Gründe keine Messwerte der HIV-1-RNA im Analysefenster aufwiesen: • Therapieabbruch aufgrund UE oder Tod vor oder im Analysefenster (unabhängig vom letzten verfügbaren HIV-1-RNA-Wert) • Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit vor oder im Analysefenster (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <50 Kopien/mL • unter Therapie, aber fehlende Daten im Analysefenster

Studie	Operationalisierung
G292-0112	Virologische Wirksamkeit wurde mittels Snapshot-Algorithmus gemessen. Die Patienten wurden in die folgenden Kategorien eingeteilt: <u>Virologisches Ansprechen</u> Anteil an Patienten mit HIV-1-RNA<50 Kopien/mL im Analysefenster, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden <u>Virologisches Versagen</u> Anteil an Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten: • letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/mL, oder • fehlende HIV-1-RNA-Daten im Analysefenster und Therapieabbruch vor oder im Analysefenster – aufgrund fehlender Wirksamkeit oder – aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/mL • im Zeitraum zwischen der ersten Studienbehandlung und dem Zeitpunkt der letzten HIV-1-RNA-Messung unter Therapie im Analysefenster: Einnahme einer antiretroviralen Behandlung, die nicht die Studienbehandlung ist <u>Keine Daten im Analysefenster</u> Anteil an Patienten, die aus einem der folgenden Gründe keine Messwerte der HIV-1-RNA im Analysefenster aufwiesen: • Therapieabbruch aufgrund UE oder Tod vor oder im Analysefenster (unabhängig vom letzten verfügbaren HIV-1-RNA-Wert) • Therapieabbruch aus anderen Gründen als UE, Tod oder fehlender Wirksamkeit vor oder im Analysefenster (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <50 Kopien/mL • unter Therapie, aber fehlende Daten im Analysefenster Zusätzlich dazu wird das virologische Ansprechen mit <20 Kopien/mL als Ansprechkriterium dargestellt.

HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, RNA=Ribonukleinsäure, UE=Unerwünschtes Ereignis

Virologisches Ansprechen war in den Studien definiert als Absinken der HIV-1-RNA-Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL. Dabei wurde der FDA Snapshot-Algorithmus als primärer Analyse-Algorithmus gewählt. Dazu wurde das Analysefenster zu Woche 48 in der Studie G292-0106 als Zeitraum von Tag 308 bis inklusive Tag 377 und in der Studie G292-0112 als Zeitraum von Tag 140 bis inklusive Tag 209 definiert.

Die Patienten wurden nach den folgenden Kriterien als virologische Ansprecher, virologische Versager oder Patienten, die keine Daten im Analysefenster aufweisen, eingestuft:

Patienten wurden als **virologische Ansprecher** gemäß Snapshot definiert, wenn deren letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert bei <50 Kopien/mL lag, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden.

Als **virologische Versager** wurden Patienten wie folgt definiert,

- letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/mL, oder
- fehlende HIV-1-RNA-Daten im Analysefenster und Therapieabbruch vor oder im Analysefenster
  - aufgrund fehlender Wirksamkeit oder
  - aus anderen Gründen als aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie ≥50 Kopien/mL
- im Zeitraum zwischen der ersten Studienbehandlung und dem Zeitpunkt der letzten HIV-1-RNA-Messung unter Therapie im Analysefenster: Einnahme einer antiretroviralen Behandlung, die nicht die Studienbehandlung ist

In die Kategorie **„Keine virologischen Daten im Analysefenster“** wurden Patienten eingeordnet, die aus folgenden Gründen keine HIV-1-RNA-Werte im Analysefenster in Behandlung aufwiesen, aufgrund

- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Tod vor oder im Analysefenster (unabhängig vom letzten verfügbaren HIV-1-RNA-Wert)
- Therapieabbruch aus anderen Gründen als aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Tod oder fehlender Wirksamkeit vor oder im Analysefenster (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <50 Kopien/mL
- unter Therapie, aber fehlende Daten im Analysefenster

Das interessierende Kriterium in der vorliegenden Nutzenbewertung ist das virologische Ansprechen.

Da dies nicht-kontrollierte Studien sind, werden die Ergebnisse der einzelnen Behandlungsarme deskriptiv dargestellt.

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es gibt im vorliegenden Fall auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte. Da die Viruslast ein Parameter ist, der von einem unabhängigen Labor gemessen wird, ist es nicht möglich, dass das Studiendesign bzw. die fehlende Kontrolle und Verblindung einen Einfluss auf das Ergebnis haben. Da jedoch die Studien generell als potenziell hoch verzerrt gelten,

wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht als niedrig, jedoch auch nicht komplett als hoch eingestuft.

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 4-238: Ergebnisse für virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <50 Kopien/mL) aus weitere Untersuchungen mit dem zbAM (FAS-Population)

Zeitpunkt Studie	**EVG/C/F/TAF**	
	N	**n (%)**
Woche 24		
G292-0106	50	45 (90,0)
G292-0112		
Kohorte 1	242	230 (95,0)
Kohorte 2	6	5 (83,3)
Woche 48		
G292-0106	50	46 (92,0)
G292-0112		
Kohorte 1	175	164 (93,7)
Kohorte 2	2	2 (100,0)

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis; TAF=Tenofoviralafenamid

In der Studie G292-0106 erreichten 45 (90,0%) Patienten zu Woche 24 unter EVG/COBI/FTC/TAF eine Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL, und 46 (92,0%) Patienten erreichten zu Woche 48 ein virologisches Ansprechen mit EVG/COBI/FTC/TAF.

In der Studie G292-0112 lag das virologische Ansprechen bei antiretroviral vorbehandelten Patienten (Kohorte 1) bei 95,0% (230 Patienten) zu Woche 24. Nach 48 Wochen erreichten 164 (93,7%) Patienten ein virologisches Ansprechen. Bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) lag das virologische Ansprechen bei 83,3% (fünf Patienten) zu Woche 24. Nach 48 Wochen erreichten alle Patienten (zwei Patienten) ein virologisches Ansprechen.

Tabelle 4-239: Ergebnisse für virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <20 Kopien/mL) aus weitere Untersuchungen mit dem zbAM (FAS-Population, Studie G292-0112)

Zeitpunkt	**EVG/C/F/TAF**	
	N	**n (%)**
Woche 24		
Kohorte 1	242	225 (93,0)
Kohorte 2	6	5 (83,3)
Woche 48		
Kohorte 1	175	161 (92,0)
Kohorte 2	2	2 (100,0)

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis; TAF=Tenofoviralafenamid

In Studie G292-0112 erreichten 93,0% der antiretroviral vorbehandelten Patienten bis Woche 24 ein virologisches Ansprechen (<20 Kopien/mL), unter den antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten waren es 83,3%. Nach 48 Wochen lag der Anteil der virologischen Ansprecher bei 92,0% bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten, während beide antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten aus Kohorte 2 ein Ansprechen erreichten.

4.3.2.3.3.2 Immunologische Wirksamkeit – 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 4-240: Operationalisierung von immunologischer Wirksamkeit – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
G292-0106	Mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl ab Baseline
G292-0112	Mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl ab Baseline

CD4=Cluster of Differentiation 4

Der Endpunkt ist operationalisiert als mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl ab Baseline.

Da es keine Punkte gibt, die hier gegen eine andere Einschätzung sprechen, sind die Ergebnisse dieses Endpunkts als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar anzusehen.

Da dies nicht-kontrollierte Studien sind, werden die Ergebnisse der einzelnen Behandlungsarme deskriptiv dargestellt.

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

Es gibt hier keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte. Da die CD4-Zellzahl ein Parameter ist, bei dessen Messung nicht von einer Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen werden muss, ist es nicht möglich, dass das Studiendesign bzw. die fehlende Kontrolle und Verblindung zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führen. Da jedoch die Studie generell als potenziell hoch verzerrt gilt, wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht niedrig, jedoch auch nicht komplett als hoch eingestuft.

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 4-241: Ergebnisse für Veränderung der CD4-Zellzahl aus weitere Untersuchungen mit dem zbAM (FAS-Population, Observed-Auswertung)

Studie	**EVG/C/F/TAF**	
	N	**MW (SD)**
G292-0106		
Baseline	50	471 (212,2)
Veränderung bis Woche 24	48	191 (175,2)
Veränderung bis Woche 48	47	224 (170,3)
G292-0112		
Kohorte 1		
Baseline	242	664 (286,4)
Veränderung bis Woche 24	231	-7 (159,2)
Veränderung bis Woche 48	164	16 (158,0)

Studie	EVG/C/F/TAF	
	N	MW (SD)
Kohorte 2		
Baseline	6	412 (244,0)
Veränderung bis Woche 24	6	126 (106,3)
Veränderung bis Woche 48	2	144 (169,7)

C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung; TAF=Tenofoviralafenamid

Bei antiretroviral nicht-vorbehandelten jugendlichen Patienten der Studie G292-0106 stieg die CD4-Zellzahl bis Woche 24 um 191 Zellen/µL (Standardabweichung [SD]: 175,2) und bis Woche 48 um 224 Zellen/µL (SD: 170,3) an.

In Studie G292-0112 sank die CD4-Zellzahl bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten (Kohorte 1) bis Woche 24 marginal um -7 Zellen/µL (SD: 159,2) und bis Woche 48 stieg die CD4-Zellzahl leicht um 16 Zellen/µL (SD: 158,0) an. Bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten stieg die CD4-Zellzahl bis Woche 24 um 126 Zellen/µL (SD: 106,3) und bis Woche 48 um 144 Zellen/µL (SD: 169,7) an.

Obwohl die CD4-Zellzahl der in diesen beiden Studien eingeschlossenen Patienten zu Baseline grundsätzlich schon eher hoch war, nahm diese unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF noch weiter zu. Diese Daten zeigen somit die gute immunologische Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten jugendlichen Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

4.3.2.3.3.3 Unerwünschte Ereignisse – 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 4-242: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
G292-0106	Anteil Patienten, mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis + 30 Tage. Folgende Ereignisse waren von Interesse: • Mortalität • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Erkrankungen des Nervensystems (SOC) • Psychiatrische Erkrankungen (SOC) • Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) • Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) • Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) • Augenerkrankungen (SOC) • Knochenfrakturen (SMQ) • Osteopenie (PT) • Osteoporose (PT) • Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)
G292-0112	Anteil Patienten, mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis + 30 Tage. Folgende Ereignisse waren von Interesse: • Mortalität • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Erkrankungen des Nervensystems (SOC) • Psychiatrische Erkrankungen (SOC) • Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) • Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) • Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) o Insbesondere Nierenversagen und –funktionsstörung (HLT) • Augenerkrankungen (SOC) • Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) • Osteopenie (PT) • Osteoporose (PT) • Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, EMA=European Medicines Agency, HLGT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, PT=Preferred Term, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse

Unerwünschte Ereignisse wurden in beiden Studien mittels standardisierter MedDRA-Kodierung untersucht. Relevant ist jeweils der Anteil an Patienten, die mindestens ein Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis + 30 Tage aufwiesen.

Im Folgenden werden die unerwünschten Ereignisse, die auch in den Abschnitten 4.3.1.3.1.5 und 4.3.2.1.3.1.3 als relevant eingeschätzt wurden, dargestellt:

- Mortalität
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
- Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)
- Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
  - insbesondere Nierenversagen und –funktionseinschränkung (HLT)
- Knochenfrakturen (HLGT&SMQ bzw. SMQ)
- Osteopenie (PT)
- Osteoporose (PT)
- Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

Da dies nicht-kontrollierte Studien sind, werden die Ergebnisse der einzelnen Behandlungsarme deskriptiv dargestellt.

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

Es konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden. Alle Endpunkte wurden präspezifiziert oder können auf eine Präspezifizierung in einer anderen Studie zurückgeführt werden. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht gefunden werden. Das Verzerrungspotenzial wird hier, aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, als 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.

Tabelle 4-243: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Safety-Population)

Endpunkt Studie	**EVG/C/F/TAF**	
	N	**n (%)**
Mortalität		
GS-US-292-0106	50	0
GS-US-292-0112		
Kohorte 1	242	0
Kohorte 2	6	0
Gesamtrate UE		
GS-US-292-0106	50	42 (84,0)
GS-US-292-0112		
Kohorte 1	242	209 (86,4)
Kohorte 2	6	5 (83,3)
SUE		
GS-US-292-0106	50	6 (12,0)
GS-US-292-0112		
Kohorte 1	242	26 (10,7)
Kohorte 2	6	0
UE Grad 3-4		
GS-US-292-0106	50	6 (12,0)
GS-US-292-0112		
Kohorte 1	242	18 (7,4)
Kohorte 2	6	0
Therapieabbrüche aufgrund UE		
GS-US-292-0106	50	0
GS-US-292-0112		
Kohorte 1	242	8 (3,3)
Kohorte 2	6	0

Endpunkt Studie	**EVG/C/F/TAF**	
	N	**n (%)**
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)		
GS-US-292-0106	50	17 (34,0)
GS-US-292-0112		
Kohorte 1	242	52 (21,5)
Kohorte 2	6	1 (16,7)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)		
GS-US-292-0106	50	6 (12,0)
GS-US-292-0112		
Kohorte 1	242	26 (10,7)
Kohorte 2	6	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)		
GS-US-292-0106	50	15 (30,0)
GS-US-292-0112		
Kohorte 1	242	39 (16,1)
Kohorte 2	6	1 (16,7)
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)		
GS-US-292-0106	50	27 (54,0)
GS-US-292-0112		
Kohorte 1	242	85 (35,1)
Kohorte 2	6	2 (33,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)		
GS-US-292-0106	50	2 (4,0)
GS-US-292-0112		
Kohorte 1	242	33 (13,6)
Kohorte 2	6	1 (16,7)
Nierenversagen und -funktionsstörung (HLT)		
GS-US-292-0106	50	k.A.
GS-US-292-0112		
Kohorte 1	242	4 (1,7)
Kohorte 2	6	0

Endpunkt Studie	**EVG/C/F/TAF**	
	N	**n (%)**
Augenerkrankungen (SOC)		
GS-US-292-0106	50	4 (8,0)
GS-US-292-0112		
Kohorte 1	242	22 (9,1)
Kohorte 2	6	0
Knochenfrakturen (HLGT&SMQ bzw. SMQ)		
GS-US-292-0106[a]	50	2 (4,0)
GS-US-292-0112[b]		
Kohorte 1	242	5 (2,1)
Kohorte 2	6	0
Osteopenie (PT)		
GS-US-292-0106	50	0
GS-US-292-0112		
Kohorte 1	242	19 (7,9)
Kohorte 2	6	0
Osteoporose (PT)		
GS-US-292-0106	50	0
GS-US-292-0112		
Kohorte 1	242	9 (3,7)
Kohorte 2	6	1 (16,7)
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)		
GS-US-292-0106	50	0
GS-US-292-0112		
Kohorte 1	242	0
Kohorte 2	6	0

[a] Knochenfrakturen wurden basierend auf dem SMQ Osteopenie/Osteoporose definiert

[b] Knochenfrakturen wurden basierend auf dem HLGT Frakturen und dem SMQ Osteopenie/Osteoporose definiert

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, C=Cobicistat, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, EMA=European Medicines Agency, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, HLGT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, k.A.=keine Angaben, PT=Preferred Term, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, SUE=Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, TAF=Tenofoviralafenamid; UE=Unerwünschte Ereignisse

Studie G292-0106

In der Studie G292-0106 traten bis Woche 48 keine Todesfälle auf. Insgesamt traten bei 42 (84,0%) antiretroviral nicht-vorbehandelten jugendlichen Patienten unerwünschte Ereignisse jeglicher Art auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 traten jeweils bei sechs (12,0%) Patienten auf. Kein Patient brach die Studie vorzeitig aufgrund unerwünschter Ereignisse ab.

Bei 17 (34,0%) Patienten der Studie G292-0106 wurden Erkrankungen des Nervensystems (SOC) beobachtet. Das am häufigsten beobachtete Ereignis waren Kopfschmerzen (20,0%). Bei sechs (12,0%) Patienten wurden psychiatrische Erkrankungen (SOC) beobachtet. Bei 15 (30,0%) Patienten wurden Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) beobachtet. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) traten bei 27 (54,0%) Patienten auf. Die darunter am häufigsten beobachteten Ereignisse waren Diarrhoe (26,0%), Übelkeit (24,0%) und Bauchschmerzen (16,0%). Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) traten bei zwei Patienten (4,0%) auf. Bei vier (8,0%) Patienten traten Augenerkrankungen (SOC) auf. Knochenfrakturen (SMQ) traten bei zwei Patienten (4,0%) auf. Osteopenien (PT) oder Osteoporosen (PT) traten nicht auf. Es gab keinen Patienten mit einem AIDS-definierenden Ereignis (CDC Klasse C).

Studie G292-0112

In der Studie G292-0112 traten bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten (Kohorte 1) bis Woche 24 keine Todesfälle unter den behandelten Patienten auf. Insgesamt traten bei 86,4% der Patienten unerwünschte Ereignisse jeglicher Art auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 26 (10,7%) Patienten auf. Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 zeigten sich bei 18 (7,4%) Patienten. Außerdem brachen acht (3,3%) Patienten die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse vorzeitig ab.

21,5% der Patienten wiesen mindestens eine Erkrankung des Nervensystems (SOC) auf. Psychiatrische Erkrankungen (SOC) zeigten sich bei 26 (10,7%) Patienten. Außerdem hatten 39 (16,1%) Patienten mindestens eine Erkrankung der Haut und des Unterzellgewebes (SOC). Bei 85 (35,1%) Patienten traten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf. 33 (13,6%) Patienten hatte mindestens eine Erkrankung der Nieren und Harnwege (SOC). Bei vier (1,7%) Patienten traten Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) auf. Bei 22 (9,1%) Patienten zeigten sich Augenerkrankungen (SOC). Bei fünf (2,1%) Patienten traten Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) auf. Bei 19 (7,9%) Patienten trat mindestens eine Osteopenie (PT) auf. Neun (3,7%) Patienten wiesen außerdem mindestens eine Osteoporose (PT) auf. Es gab keinen Patienten mit einem AIDS-definierenden Ereignis (CDC Klasse C).

Unter den antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten traten bis Woche 24 keine Todesfälle auf. Insgesamt traten bei 83,3% der Patienten unerwünschte Ereignisse jeglicher Art auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 traten bei keinem Patienten auf. Außerdem brach kein Patient die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse vorzeitig ab.

Ein Patient (16,7%) wies mindestens eine Erkrankung des Nervensystems (SOC) auf. Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes (SOC) traten bei einem Patienten (16,7%) auf. Bei zwei (33,3%) Patienten traten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf. Ein Patient (16,7%) hatte mindestens eine Erkrankung der Nieren und Harnwege (SOC). Bei keinem Patienten traten psychiatrische Erkrankungen (SOC), Augenerkrankungen (SOC), Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT), Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

oder eine Osteopenie (PT) auf. Ein Patient (16,7%) wies Osteoporose (PT) auf. Es gab keinen Patienten mit einem AIDS-definierenden Ereignis (CDC Klasse C).

4.3.2.3.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Da die Studien keine relevanten Vergleichsgruppen enthalten und somit nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden, werden hier keine Subgruppenanalysen dargestellt.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

In den weiteren Unterlagen wird der indirekte Vergleich zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten dargestellt. Außerdem werden die Ergebnisse zu den weiteren Untersuchungen dargestellt.

Indirekter Vergleich zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF wurde ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, in den zu Woche 48 die Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 zum zbAM und die Studien G236-0102 und G236-0104 zur zVT eingeschlossen wurden. Zu Woche 96 wurden die Studien G292-0104 und G292-0111 zum zbAM und Studie G236-0102 zur zVT eingeschlossen. Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden untersucht:

- Wirksamkeit
  - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)
- Unerwünschte Ereignisse
  - Mortalität
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
- Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)
- Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
  - insbesondere Nierenversagen und –funktionseinschränkungen (HLT)
- Augenerkrankungen (SOC)
- Knochenfrakturen (HLGT)
- Osteopenie (PT)
- Osteoporose (PT)
- Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

Sowohl hinsichtlich des Designs als auch der Studienpopulation zeigen die Studien zum zbAM und die Studien zur zVT eine sehr hohe Homogenität untereinander. Die Studien zu EVG/COBI/FTC/TAF und die Studien zu EFV/FTC/TDF wurden jeweils meta-analysiert und über den Brückenkomparator EVG/COBI/FTC/TDF indirekt verglichen. Aspekte, die gegen eine uneingeschränkte Vergleichbarkeit sprechen, konnten nicht identifiziert werden.

Für einzelne Endpunkte wurde statistische Heterogenität in der Meta-Analyse zum zbAM festgestellt. In diesen Fällen wurde primär die Phase-II-Studie G292-0102 aus der Meta-Analyse ausgeschlossen. Konnte die Heterogenität dadurch gelöst werden, wurden indirekte Vergleiche und Subgruppenanalysen zwar sowohl unter Ein- als auch Ausschluss der Studie G292-0102 durchgeführt, zur Zusatznutzenableitung wird jedoch die Analyse unter Ausschluss der Studie herangezogen. Wenn die Heterogenität durch den Ausschluss der Studie nicht gelöst werden konnte, wurde der indirekte Vergleich für die Gesamtpopulation zwar aus Vollständigkeitsgründen durchgeführt und dargestellt, zur Zusatznutzenableitung wird dieser Gesamtschätzer jedoch nicht herangezogen. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität wurden Subgruppenanalysen basierend auf allen Studien durchgeführt.

Dargestellt werden primär die Ergebnisse unter Verwendung des OR, POR bzw. der MD.

Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

Woche 48

Der indirekte Vergleich von EVG/COBI/FTC/TAF mit EFV/FTC/TDF zeigt zu Woche 48 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF für virologisches Ansprechen (OR [95%-KI]: 1,75 [1,04; 2,96], p=0,0346).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,1689). In der Subgruppe der kaukasischen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 1,26 [0,61; 2,60] mit p=0,5308 und in der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten beträgt es 2,64 [1,23; 5,68] mit p=0,0130, was einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF zeigt.

Ein weiterer Hinweis auf Effektmodifikation besteht durch Ausgangsviruslast (p=0,0532). In der Gruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL liegt das OR [95%-KI] bei 2,51 [1,30; 4,86] mit p=0,0062 und in der Gruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL beträgt es 0,85 [0,35; 2,05] mit p=0,7157. Es besteht somit in der Gruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 48 nicht.

Woche 96

Zu Woche 96 besteht im indirekten Vergleich hinsichtlich des virologischen Ansprechens kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,35 [0,84; 2,18], p=0,2198).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast (p=0,1442). In der Gruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL liegt das OR [95%-KI] bei 1,73 [0,96; 3,10] mit p=0,0666 und in der Gruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL beträgt es 0,78 [0,32; 1,90] mit p=0,5898. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 96 nicht.

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Woche 48

Auf Seiten des zbAM bestand zu Woche 48 statistische Heterogenität in der Meta-Analyse. Durch Ausschluss der Studie G292-0102 konnte diese Heterogenität gelöst werden. Zwar wurde der indirekte Vergleich und die Subgruppenanalysen sowohl unter Ein- als auch Ausschluss der Studie G292-0102 durchgeführt, als für die Zusatznutzenableitung relevant wird jedoch nur die Analyse unter Ausschluss der Studie G292-0102 betrachtet und im Folgenden beschrieben.

Der indirekte Vergleich zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen, der zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF ausgeprägt ist (MD [95%-KI]: 57,44 [27,80; 87,07], p=0,0001); dies auch bei Einschluss der Studie G292-0102. Die CD4-Zellzahl stieg also unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF statistisch signifikant stärker an als unter einer Behandlung mit EFV/FTC/TDF. Dies zeigt sich sowohl in der LOCF- als auch in der Observed-Auswertung. Der Unterschied ist jedoch nicht klinisch relevant, da die Untergrenze des 95%-KI der SMD <0,20 liegt (SMD [95%-KI]: 0,35 [0,16; 0,53]).

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0466). Für Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL beträgt die MD [95%-KI] 20,70 [-24,94; 66,33], p=0,3741. Bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL liegt die MD [95%-KI] bei 83,26 [41,85; 124,67] mit p<0,0001 und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF. Dieser Unterschied ist auch klinisch relevant, da die Untergrenze des 95%-KI der SMD bei >0,20 liegt (SMD [95%-KI]: 0,46 [0,23; 0,69]).

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 48 nicht.

Woche 96

Nach 96 Wochen besteht im indirekten Vergleich hinsichtlich der Veränderung der CD4-Zellzahl (LOCF) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 47,06 [12,08; 82,04], p=0,0084), der jedoch keine klinische Relevanz zeigt (SMD [95%-KI]: 0,24 [0,06; 0,41]). Der Behandlungsunterschied in der Observed-Auswertung ist nicht statistisch signifikant (MD [95%-KI]: 36,00 [-1,47; 73,47], p=0,0597).

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0243). Dabei zeigt sich in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (MD [95%-KI]: 78,01 [26,88; 129,14], p=0,0028), der jedoch keine klinische Relevanz zeigt (SMD [95%-KI]: 0,35 [0,12; 0,58]). Bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,46 [-43,57; 44,49], p=0,9837).

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 96 nicht.

Unerwünschte Ereignisse

Mortalität

Woche 48

Der indirekte Vergleich hinsichtlich Mortalität zeigt zu Woche 48 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,35 [0,02; 6,12], p=0,4706).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Woche 96

Der indirekte Vergleich hinsichtlich Mortalität zeigt zu Woche 96 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,35 [0,02; 6,12], p=0,4706).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Woche 48

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse besteht im indirekten Vergleich zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,89 [0,45; 1,74], p=0,7286).

Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen nicht.

Woche 96

Zu Woche 96 zeigt der indirekte Vergleich hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,66 [0,25; 1,71], p=0,3881).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1612). Dabei beträgt das OR [95%-KI] in der Gruppe der Patienten <40 Jahre 1,09 [0,33; 3,65] mit p=0,8833 und in der Gruppe der Patienten ≥40 Jahre beträgt es 0,23 [0,04; 1,41] mit p=0,1125. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 96 nicht.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Woche 48

Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 2,19 [1,18; 4,09], p=0,0132).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei insgesamt 80 (8,2%) der 978 Patienten unter EVG/COBI/FTC/TAF und 25 (6,7%) der 375 Patienten unter EFV/FTC/TDF auf. Von diesen Ereignissen wurden lediglich drei Ereignisse unter EVG/COBI/FTC/TAF (0,3%) und demgegenüber sieben Ereignisse (1,9%) unter EFV/FTC/TDF von den Prüfärzten als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt – ein statistisch signifikanter Unterschied bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit möglichem Kausalzusammenhang zwischen den Armen besteht nicht (POR [95%-KI]: 0,67 [0,08; 5,77], p=0,7148).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,1811). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 3,14 [0,86; 11,48] mit p=0,0841 und bei nicht-kaukasischen Patienten liegt es bei 1,06 [0,43; 2,65] mit p=0,8949. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 48 nicht.

Woche 96

Der indirekte Vergleich zu Woche 96 zeigt hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 2,09 [1,21; 3,64], p=0,0086). Zu Woche 96 traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei insgesamt 97 (11,2%) der 866 Patienten unter EVG/COBI/FTC/TAF und 33 (9,4%) der 352 Patienten unter EFV/FTC/TDF auf. Von diesen Ereignissen wurden lediglich fünf Ereignisse unter EVG/COBI/FTC/TAF (0,6%) und demgegenüber sieben Ereignisse (2,0%) unter EFV/FTC/TDF von den Prüfärzten als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt – ein statistisch signifikanter Unterschied bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit möglichem Kausalzusammenhang zwischen den Armen besteht nicht (POR [95%-KI]: 1,06 [0,15; 7,37], p=0,9533).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,1549). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 2,96 [1,41; 6,23] mit p=0,0042 und bei nicht-kaukasischen Patienten liegt es bei 1,32 [0,57; 3,04] mit p=0,5212. Bei kaukasischen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 96 nicht.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Woche 48

Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse Grad 3-4 bestand zu Woche 48 signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse zum zbAM. Zwar wurde der indirekte Vergleich aus Vollständigkeitsgründen durchgeführt, ein aussagekräftiger Gesamtschätzer kann jedoch nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden.

Es wurden Subgruppenanalysen auf Basis der Meta-Analyse unter Einschluss aller Studien durchgeführt.

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1793). Dabei beträgt das OR [95%-KI] in der Gruppe der Patienten <40 Jahre 2,08 [0,68; 6,33] mit p=0,1988 und in der Gruppe der Patienten ≥40 Jahre beträgt es 0,80 [0,34; 1,86] mit p=0,5964. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Ein weiterer Hinweis auf Effektmodifikation besteht durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0743). Allerdings besteht weder in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL (OR [95%-KI]: 2,11 [0,85; 5,22], p=0,1053) noch in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl >350 Zellen/µL (OR [95%-KI]: 0,73 [0,35; 1,53], p=0,4019) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, sodass dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant ist.

Außerdem besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0244). Doch auch hier besteht weder in der Gruppe der kaukasischen Patienten (OR [95%-KI]: 2,15 [0,92; 5,06], p=0,0782) noch in der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten (OR [95%-KI]: 0,55 [0,24; 1,26], p=0,1569) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, sodass dieser Beleg für Effektmodifikation nicht fazitrelevant ist.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 48 nicht.

Woche 96

Auch zu Woche 96 besteht in der Meta-Analyse zum zbAM signifikante und unerklärte Heterogenität. Der indirekte Vergleich wurde aus Vollständigkeitsgründen durchgeführt, der Gesamtschätzer wird jedoch nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 96 nicht.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Woche 48

Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,55 [0,19; 1,61], p=0,2779).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,0709). Dabei beträgt das POR [95%-KI] in der Gruppe der Patienten <40 Jahre 1,44 [0,31; 6,80] mit p=0,6437 und in der Gruppe der Patienten ≥40 Jahre beträgt es 0,19 [0,04; 0,90] mit p=0,0363. Hier zeigt der Behandlungsvergleich mittels POR einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Ein weiterer Hinweis auf Effektmodifikation besteht durch Rasse (p=0,0530). In der Gruppe der kaukasischen Patienten besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,29 [0,30; 5,64], p=0,7309). Allerdings besteht in der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten (POR [95%-KI]: 0,15 [0,03; 0,74], p=0,0198) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Außerdem besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0337). Für Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL beträgt das POR [95%-KI] 2,15 [0,42; 10,99] mit p=0,3564. Bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL liegt das POR [95%-KI] bei 0,21 [0,05; 0,85] mit p=0,0293 und zeigt einen

statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 48 nicht.

Woche 96

Zu Woche 96 zeigt der indirekte Vergleich hinsichtlich Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,35 [0,13; 0,94], p=0,0380).

Außerdem besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,1747). Für Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 0,88 [0,19; 4,07] mit p=0,8667. Bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL liegt das OR [95%-KI] bei 0,20 [0,04; 0,90] mit p=0,0359 und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 96 nicht.

Zu Woche 48 liegen hier zwei Hinweise auf Effektmodifikation vor, die sich zu Woche 96 nicht mehr zeigen. Allerdings liegt zu Woche 48 ein Beleg für Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline vor, der zu Woche 96 noch als Hinweis besteht. Aufgrund der Konstanz der Effektmodifikation über beide Zeitpunkte, wird lediglich die Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline als fazitrelevant erachtet. Die beiden Hinweise auf Effektmodifikation zu Woche 48 werden in der Zusatznutzenableitung nicht berücksichtigt.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Woche 48

Der indirekte Vergleich zeigt hinsichtlich Erkrankungen des Nervensystems (SOC) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,61 [0,42; 0,89], p=0,0100).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,1254). Für Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 0,91 [0,46; 1,83] mit p=0,8010. Bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL liegt das OR [95%-KI] bei 0,47 [0,29; 0,77] mit p=0,0025 und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 48 nicht.

Woche 96

Der indirekte Vergleich zu Woche 96 zeigt hinsichtlich Erkrankungen des Nervensystems (SOC) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,60 [0,41; 0,87], p=0,0073).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast (p=0,1867). Für Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL beträgt das OR [95%-KI] 0,71 [0,45; 1,10] mit p=0,1247. Bei Patienten mit Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL liegt das OR [95%-KI] bei 0,41 [0,20; 0,81] mit p=0,0103 und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Außerdem besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,1214). Für Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 0,87 [0,49; 1,54] mit p=0,6226. Bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL liegt das OR [95%-KI] bei 0,48 [0,29; 0,78] mit p=0,0029 und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 96 nicht.

Zu Woche 96 liegen hier Hinweise auf Effektmodifikation sowohl durch die Ausgangsviruslast als auch die CD4-Zellzahl zu Baseline vor. Da diese beiden Parameter jedoch eigentlich stark miteinander korrelieren, sind diese Ergebnisse implausibel und erscheinen daher fragwürdig. So wurden in der Subgruppe der Patienten mit höherer Viruslast – der „kränkeren“ Population – statistisch signifikante Vorteile einer EVG/COBI/FTC/TAF-Behandlung gefunden, desgleichen jedoch auch in der Subgruppe der Patienten mit höherer CD4-Zellzahl, also der „gesünderen“ Population. Vor diesem Hintergrund und aufgrund des deutlich statistisch signifikanten Vorteils durch EVG/COBI/FTC/TAF in der Gesamtpopulation werden hier sowohl die Effektmodifikationen durch CD4-Zellzahl zu beiden Zeitpunkten als auch durch Ausgangsviruslast zu Woche 96 als nicht fazitrelevant eingestuft.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Woche 48

Der indirekte Vergleich zu Woche 48 zeigt hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen (SOC) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,54 [0,37; 0,78], p=0,0010).

Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 48 nicht.

Woche 96

Hinsichtlich des Auftretens psychiatrischer Erkrankungen (SOC) zeigt sich im indirekten Vergleich zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,58 [0,40; 0,83], p=0,0032).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1365). Dabei beträgt das OR [95%-KI] in der Gruppe der Patienten <40 Jahre 0,70 [0,43; 1,12] mit p=0,1335 und in der Gruppe der Patienten ≥40 Jahre beträgt es 0,39 [0,21; 0,71] mit p=0,0020. Hier besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Dieser Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter zu Woche 96 ist jedoch vor dem Hintergrund des deutlich signifikanten Unterschieds in der Gesamtpopulation zu beiden Zeitpunkten zu vernachlässigen, zudem medizinisch nicht plausibel erklärbar und wird entsprechend nicht in der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 96 nicht.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Woche 48

Der indirekte Vergleich zu Woche 48 zeigt hinsichtlich Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,60 [0,41; 0,88], p=0,0085).

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0367). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 0,45 [0,26; 0,76] mit p=0,0027, was einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF zeigt. In der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,07 [0,57; 2,00], p=0,8353).

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 48 nicht.

Woche 96

Hinsichtlich Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,67 [0,46; 0,98], p=0,0370).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0516). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 0,48 [0,25; 0,92] mit p=0,0279, was einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF zeigt. In der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,17 [0,64;

2,15], p=0,6165). Allerdings zeigte sich eine signifikante Heterogenität (p=0,0531; I^2=73,3%) zwischen den Studien mit dem zbAM in der Gruppe der kaukasischen Patienten. Da dies auf zwei im Grunde identischen Zwillingsstudien basiert, ist ein sinnvoller Subgruppenschätzer hier nicht ableitbar. Somit ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 96 nicht.

Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)

Woche 48

Hinsichtlich gastrointestinaler Erkrankungen (SOC) bestand signifikante und unerklärte statistische Heterogenität in der Meta-Analyse zum zbAM zu Woche 48. Zwar wurde der indirekte Vergleich aus Vollständigkeitsgründen durchgeführt, ein aussagekräftiger Gesamtschätzer kann jedoch nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden.

Es wurden Subgruppenanalysen auf Basis der Meta-Analyse unter Einschluss aller Studien durchgeführt.

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0551). Für Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 1,97 [1,15; 3,35] mit p=0,0132, was einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF zeigt. Bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL liegt das OR [95%-KI] bei 1,00 [0,64; 1,55] mit p=0,9866 und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen. Sowohl bei den Studien zum zbAM als auch den Studien zur zVT zeigen sich dabei homogene Ergebnisse.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 48 nicht.

Woche 96

Der indirekte Vergleich hinsichtlich gastrointestinaler Erkrankungen (SOC) bis Woche 96 zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,29 [0,90; 1,83], p=0,1644).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast (p=0,0622). Für Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL beträgt das OR [95%-KI] 1,01 [0,66; 1,54] mit p=0,9764. Bei Patienten mit Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL liegt das OR [95%-KI] bei 2,13 [1,10; 4,12] mit p=0,0253 und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Ein weiterer Hinweis auf Effektmodifikation besteht durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0768). Für Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 1,94 [1,07; 3,51] mit p=0,0280, was einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF zeigt. Bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL liegt das OR [95%-KI] bei 0,98 [0,62; 1,57] mit p=0,9424 und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 96 nicht.

Zu Woche 96 liegen hier Hinweise auf Effektmodifikation sowohl durch die Ausgangsviruslast als auch die CD4-Zellzahl zu Baseline vor. Da diese beiden Parameter jedoch stark miteinander korrelieren und der signifikante Vorteil hier konsistent in der „kränkeren“ Population (Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL und CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL) besteht, ist eine doppelte Berücksichtigung der Variablen als Indikatoren der Krankheitsschwere in der Zusatznutzenableitung nicht sinnvoll. Aufgrund der Konstanz der Effektmodifikation zu beiden Zeitpunkten wird die Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline als fazitrelevant erachtet; der Hinweis auf Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast wird in der Zusatznutzenableitung nicht separat berücksichtigt.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Woche 48

Auf Seiten des zbAM bestand statistische Heterogenität in der Meta-Analyse. Durch Ausschluss der Studie G292-0102 konnte diese Heterogenität jedoch gelöst werden. Zwar wurden Subgruppenanalysen sowohl unter Ein- als auch Ausschluss der Studie G292-0102 durchgeführt, als für die Zusatznutzenableitung relevant wird jedoch nur die Analyse unter Ausschluss der Studie G292-0102 betrachtet und im Folgenden beschrieben.

Bezüglich der Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) zeigt der indirekte Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,79 [0,40; 1,54], p=0,4836).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0697). Für Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 2,06 [0,63; 6,78] mit p=0,2334 und in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL liegt das OR [95%-KI] bei 0,48 [0,17; 1,35] mit p=0,1641. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 48 nicht.

Woche 96

Der indirekte Vergleich zu Woche 96 zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,86 [0,48; 1,55], p=0,6133).

Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 96 nicht.

Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)

Bezüglich der Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT) zeigt der indirekte Vergleich zu Woche 48 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,02 [0,11; 9,16], p=0,9868). Auch zu Woche 96 besteht hier kein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,62 [0,10; 3,80], p=0,6085).

Da dieser Endpunkt ein HLT in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ist, wurden hierfür keine zusätzlichen Subgruppenanalysen durchgeführt.

Augenerkrankungen (SOC)

Woche 48

Auf Seiten des zbAM bestand zu Woche 48 statistische Heterogenität in der Meta-Analyse. Durch Ausschluss der Studie G292-0102 konnte diese Heterogenität jedoch gelöst werden. Zwar wurden Subgruppenanalysen sowohl unter Ein- als auch Ausschluss der Studie G292-0102 durchgeführt, als für die Zusatznutzenableitung relevant wird jedoch nur die Analyse unter Ausschluss der Studie G292-0102 betrachtet und im Folgenden beschrieben.

Hinsichtlich des Auftretens von Augenerkrankungen (SOC) zeigt der indirekte Vergleich zu Woche 48 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,85 [0,42; 1,71], p=0,6451).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1813). In der Gruppe der Patienten ≥40 Jahre beträgt das OR [95%-KI] 0,52 [0,19; 1,44] mit p=0,2086 und in der Gruppe der Patienten <40 Jahre beträgt es 1,38 [0,51; 3,77] mit p=0,5298. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Ein weiterer Hinweis auf Effektmodifikation besteht durch Geschlecht (p=0,1514). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 1,03 [0,49; 2,14] mit p=0,9408 und in der Gruppe der weiblichen Patienten beträgt es 0,10 [0,00; 2,24] mit p=0,1454. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Außerdem besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast (p=0,0486). Für Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL beträgt das OR [95%-KI] 0,43 [0,17; 1,12] mit p=0,0853. Bei Patienten mit Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL liegt das OR [95%-KI] bei 1,90 [0,62; 5,78] mit p=0,2613. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Beleg für Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 48 nicht.

Woche 96

Der indirekte Vergleich zu Woche 96 zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,85 [0,46; 1,60], p=0,6248).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast (p=0,1174). Für Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL beträgt das OR [95%-KI] 0,55 [0,24;

1,27] mit p=0,1639. Bei Patienten mit Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL liegt das OR [95%-KI] bei 1,61 [0,57; 4,61] mit p=0,3710. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 96 nicht.

Knochenfrakturen (HLGT)

Woche 48

Bezüglich der Knochenfrakturen (HLGT) zeigt der indirekte Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,73 [0,19; 2,76], p=0,6461).

Es besteht ein Beleg auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,0367). In der Gruppe der Patienten ≥40 Jahre beträgt das POR [95%-KI] 0,07 [0,01; 0,998] mit p=0,0498, was einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF zeigt. In der Gruppe der Patienten <40 Jahre beträgt das POR [95%-KI] 1,85 [0,40; 8,63] mit p=0,4332.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 48 nicht.

Woche 96

Hinsichtlich Knochenfrakturen (HLGT) besteht im indirekten Vergleich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,21 [0,39; 3,74], p=0,7440).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,0949). In der Gruppe der Patienten ≥40 Jahre beträgt das OR [95%-KI] 0,17 [0,01; 2,36] mit p=0,1875 und in der Gruppe der Patienten <40 Jahre beträgt das OR [95%-KI] 2,09 [0,56; 7,82] mit p=0,2734. Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 96 nicht.

Osteopenie (PT)

Woche 48

Hinsichtlich Osteopenie (PT) bestand signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse zum zbAM und zur zVT. Zwar wurde der indirekte Vergleich aus Vollständigkeitsgründen durchgeführt, ein aussagekräftiger Gesamtschätzer kann jedoch nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden.

Subgruppenanalysen wurden aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM und/oder der zVT nicht durchgeführt.

Woche 96

Der indirekte Vergleich zu Woche 96 zeigt hinsichtlich Osteopenien (PT) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 6,24 [0,38; 102,24], p=0,1996).

Subgruppenanalysen wurden aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM und/oder der zVT nicht durchgeführt.

Osteoporose (PT)

Woche 48

Der indirekte Vergleich zeigt hinsichtlich Osteoporose (PT) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 6,73 [0,38; 120,46], p=0,1950).

Subgruppenanalysen wurden aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM und/oder der zVT nicht durchgeführt.

Woche 96

Zu Woche 96 besteht im indirekten Verglich hinsichtlich Osteoporose (PT) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,40 [0,13; 14,88], p=0,7779).

Subgruppenanalysen wurden aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM und/oder der zVT nicht durchgeführt.

AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

Woche 48

Der indirekte Vergleich zeigt hinsichtlich AIDS-definierender Ereignisse (CDC Klasse C) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 19,13 [0,86; 427,02], p=0,0625).

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausgeführt, gehört zu einer validen Bewertung der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) immer eine differenzierte Beurteilung und Bewertung der formal erfassten Einzeldiagnosen und der individuellen Patientenanamnese sowie die für valide Resultate notwendigen Baseline- und Endpunkt-Ascertainments. Vor diesem Hintergrund werden die Patienten, bei denen in den Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111 AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) aufgetreten sind, in Abschnitt 4.3.2.1.3.1.3 mit Diagnose, Erkrankungszeitpunkt und Erkrankungsende sowie Schweregrad beschrieben.

Bei der Bewertung sind bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten diejenigen Ereignisse nicht zu berücksichtigen, die innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums nach Therapiebeginn aufgetreten und damit als Folge eines IRIS zu interpretieren sind; dieser

Zeitraum wurde für die vorgelegte Analyse mit acht Wochen[26] konservativ definiert. Sowohl eine Herpes-Infektion als auch eine Kryptosporidien-Infektion sind gemäß CDC nur dann als AIDS-definierendes Ereignis (CDC Klasse C) zu bewerten, wenn die Infektion über vier Wochen andauert. Herpes- und Kryptosporidien-Infektionen sind somit also nur bei der entsprechenden Erkrankungsdauer zu berücksichtigen. Zudem ist das CDC-definierte AIDS-definierende Ereignis „Abfall der CD4-Zellzahl auf <200/mm^3“ herauszurechnen, da dies gemäß aktuell gültiger EMA-Leitlinie nicht als AIDS-definierendes Ereignis zu werten ist.

Bei der Bewertung ebenfalls zu berücksichtigen sind hier statistisch signifikante immunologische und virologische Vorteile von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zVT: Auch dies deutet klar darauf hin, dass das Auftreten der Aids-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) nicht durch eine unzureichende Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TAF zu erklären ist – ganz im Gegenteil weist dies auf eine raschere Erholung des Immunsystems und damit auf eine IRIS-Symptomatik hin.

Hier zu berücksichtigende AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) traten bei insgesamt sechs Patienten (0,6%) unter EVG/COBI/FTC/TAF auf: Zwei dieser Patienten hatten Herpes-Infektionen und ein Patient erkrankte an einer MAC-Infektion; bei drei Patienten wurde ein KS diagnostiziert. Unter EFV/FTC/TDF trat kein AIDS-definierendes Ereignisse (CDC Klasse C) auf.

Da dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt wurde, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Woche 96

Zu Woche 96 zeigt der indirekte Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 8,82 [0,93; 83,39], p=0,0576).

Zu Woche 96 traten bei insgesamt sieben von 978 Patienten (0,7%) AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) auf; zu den zu Woche 48 beschriebenen Patienten kam noch eine Diagnose eines diffusen, großzelligen B-Zell-Lymphoms hinzu. Unter EFV/FTC/TDF trat auch zu Woche 96 kein AIDS-definierendes Ereignisse (CDC Klasse C) auf.

Da dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt wurde, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

[26]Auch der G-BA konstatiert hierzu wie folgt: „Das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse innerhalb der ersten Monate nach Therapieeinleitung ist möglicherweise nicht als Folge einer nicht ausreichenden Wirksamkeit der Therapie zu werten, sondern kann auch auf dem bei einzelnen Patienten weit fortgeschrittenen Immundefekt zum Zeitpunkt des Therapiebeginns beruhen. Diese AIDS-definierenden Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sog. Immunrekonstitutionssyndrom „IRIS“) und können somit Ausdruck des Therapieerfolges sein.“ Auch vor diesem Hintergrund stellt die Festlegung eines Zeitraums von acht Wochen für die vorgelegte Analyse eine sehr konservative Herangehensweise dar.

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben stellen AIDS-definierende Ereignisse im hier vorliegenden Kontext auch nach Auffassung der Zulassungsbehörden keinen aussagekräftigen Parameter zur Bewertung der Wirksamkeit einer Behandlung dar. Entsprechend werden die beschriebenen Ergebnisse nicht in der Zusatznutzenableitung berücksichtigt.

Weitere Untersuchungen

In den weiteren Untersuchungen von EVG/COBI/FTC/TAF wurden zwei einarmige und offene Studien (G292-0106 und G292-0112) dargestellt. Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden untersucht:

- Wirksamkeit
  - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)
- Unerwünschte Ereignisse:
  - Mortalität
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
  - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
  - Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
  - Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
  - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)
  - Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)
  - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
    - insbesondere Nierenversagen und –funktionseinschränkungen (HLT)
  - Augenerkrankungen (SOC)
  - Knochenfrakturen (HLGT&SMQ bzw. SMQ)
  - Osteopenie (PT)
  - Osteoporose (PT)
  - Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

In der Studie G292-0106 erreichten 45 (90,0%) Patienten zu Woche 24 und 46 (92,0%) Patienten zu Woche 48 ein **virologisches Ansprechen** mit EVG/COBI/FTC/TAF.

In der Studie G292-0112 lag das virologische Ansprechen bei antiretroviral vorbehandelten Patienten (Kohorte 1) bei 95,0% (230 Patienten) zu Woche 24. Nach 48 Wochen erreichten 164 (93,7%) Patienten ein virologisches Ansprechen.

Bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) lag das virologische Ansprechen bei 83,3% (fünf Patienten) zu Woche 24. Nach 48 Wochen erreichten alle Patienten (zwei Patienten) ein virologisches Ansprechen.

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Bei antiretroviral nicht-vorbehandelten jugendlichen Patienten der Studie G292-0106 stieg die CD4-Zellzahl bis Woche 24 um 191 Zellen/µL (Standardabweichung [SD]: 175,2) und bis Woche 48 um 224 Zellen/µL (SD: 170,3) an.

In Studie G292-0112 sank die CD4-Zellzahl bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten (Kohorte 1) bis Woche 24 marginal um -7 Zellen/µL (SD: 159,2) und bis Woche 48 stieg die CD4-Zellzahl leicht um 16 Zellen/µL (SD: 158,0) an. Bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten stieg die CD4-Zellzahl bis Woche 24 um 126 Zellen/µL (SD: 106,3) und bis Woche 48 um 144 Zellen/µL (SD: 169,7) an.

Obwohl die CD4-Zellzahl der in diesen beiden Studien eingeschlossenen Patienten zu Baseline grundsätzlich schon eher hoch war, nahm diese unter einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF noch weiter zu. Diese Daten zeigen somit die gute immunologische Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten jugendlichen Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie G292-0106 traten bis Woche 48 keine Todesfälle auf. Insgesamt traten bei 42 (84,0%) antiretroviral nicht-vorbehandelten jugendlichen Patienten unerwünschte Ereignisse jeglicher Art auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 traten jeweils bei sechs (12,0%) Patienten auf. Kein Patient brach die Studie vorzeitig aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Bei 17 (34,0%) Patienten der Studie G292-0106 wurden Erkrankungen des Nervensystems (SOC) beobachtet. Das am häufigsten beobachtete Ereignis waren Kopfschmerzen (20,0%). Bei sechs (12,0%) Patienten wurden psychiatrische Erkrankungen (SOC) beobachtet. Bei 15 (30,0%) Patienten wurden Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) beobachtet. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) traten bei 27 (54,0%) Patienten auf. Die darunter am häufigsten beobachteten Ereignisse waren Diarrhoe (26,0%), Übelkeit (24,0%) und Bauchschmerzen (16,0%). Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) traten bei zwei Patienten (4,0%) auf. Bei vier (8,0%) Patienten traten Augenerkrankungen (SOC) auf. Knochenfrakturen (SMQ) traten bei zwei (4,0%) der Patienten auf. Osteopenie (PT) und Osteoporose (PT) trat bei

keinem Patienten auf. Es gab keinen Patienten mit einem AIDS-definierenden Ereignis (CDC Klasse C).

In der Studie G292-0112 traten bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten (Kohorte 1) bis Woche 24 keine Todesfälle unter den behandelten Patienten auf. Insgesamt traten bei 86,4% der Patienten unerwünschte Ereignisse jeglicher Art auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 26 (10,7%) Patienten auf. Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 zeigten sich bei 18 (7,4%) Patienten. Außerdem brachen acht (3,3%) Patienten die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse vorzeitig ab. 21,5% der Patienten wiesen mindestens eine Erkrankung des Nervensystems (SOC) auf. Psychiatrische Erkrankungen (SOC) zeigten sich bei 26 (10,7%) Patienten. Außerdem hatten 39 (16,1%) Patienten mindestens eine Erkrankung der Haut und des Unterzellgewebes (SOC). Bei 85 (35,1%) Patienten traten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf. 33 (13,6%) Patienten hatte mindestens eine Erkrankung der Nieren und Harnwege (SOC). Bei vier (1,7%) Patienten traten Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) auf. Bei 22 (9,1%) Patienten zeigten sich Augenerkrankungen (SOC). Bei fünf (2,1%) Patienten traten Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) auf und bei 19 (7,9%) Patienten trat mindestens eine Osteopenie (PT) auf. Neun (3,7%) Patienten wiesen außerdem mindestens eine Osteoporose (PT) auf. Es gab keinen Patienten mit einem AIDS-definierenden Ereignis (CDC Klasse C).

Unter den antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten der Studie G292-0112 (Kohorte 2) traten bis Woche 24 keine Todesfälle auf. Insgesamt traten bei 83,3% der Patienten unerwünschte Ereignisse jeglicher Art auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 traten bei keinem Patienten auf. Außerdem brach kein Patient die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse vorzeitig ab. Ein Patient (16,7%) wies mindestens eine Erkrankung des Nervensystems (SOC) auf. Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes (SOC) traten bei einem Patienten (16,7%) auf. Bei zwei (33,3%) Patienten trat mindestens eine Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf. Ein Patient (16,7%) hatte mindestens eine Erkrankung der Nieren und Harnwege (SOC). Bei keinem Patienten traten psychiatrische Erkrankungen (SOC), Augenerkrankungen (SOC), Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT), Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) oder eine Osteopenie (PT) auf. Ein Patient (16,7%) wies mindestens eine Osteoporose (PT) auf. Es gab keinen Patienten mit einem AIDS-definierenden Ereignis (CDC Klasse C).

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.

Es wurden teilweise Ergebnisse aus Studien präsentiert, die nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden (G292-0106 und G292-0112). Da diese aus Vollständigkeitsgründen sowie aufgrund ihrer klinischen Relevanz und ihrer Aussagekraft hinsichtlich des Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil dargestellt wurden und bei der Zusatznutzenableitung nicht berücksichtigt werden, wird hier primär die Aussagekraft der Studien beschrieben, die in der Zusatznutzenableitung berücksichtigt werden.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine umfassende systematische Studienregistersuche bestätigt (siehe Abschnitt 4.2.3.3 und Anhang 4-B). Außerdem sind alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte valide und patientenrelevante Endpunkte, die auch unter anderem von IQWiG, G-BA und EMA als solche anerkannt wurden. Die Endpunkte wurden in allen für die Nutzenableitung herangezogenen Studien gemäß aktueller Leitlinien und Standards erfasst und bewertet. Die Verwendung von Surrogatendpunkten wurde in Abschnitt 4.5.4 begründet.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zVT EFV/FTC/TDF bei **antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen** Patienten wurde ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Dazu wurden drei RCT mit dem zbAM und zwei RCT mit der zVT eingeschlossen. Alle Studien entsprechen aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten Designs der Evidenzstufe Ib. Sowohl die Studien mit dem zbAM als auch die Studien mit der zVT wurden von Gilead Sciences durchgeführt. Somit lagen die vollständigen Studiendaten vor, was einen adjustierten indirekten Vergleich sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Subgruppen erlaubte. Zu Woche 48 lagen Ergebnisse aus drei Studien zum zbAM (G292-0102, G292-0104 und G292-0111) und zwei Studien zur zVT (G236-0102 und G236-0104) vor. Zu Woche 96 konnten Ergebnisse aus zwei Studien zum zbAM (G292-0104 und G292-0111) und einer Studie zur zVT (G236-0102) berücksichtigt werden. Zwischen den Studien besteht eine sehr hohe Homogenität hinsichtlich Design und Patientenpopulation (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2). Alle Studien wurden in einem doppelblinden Design durchgeführt und weisen jeweils eine hohe Ergebnissicherheit auf.

Insgesamt können aus dem adjustierten indirekten Vergleich, in dem fünf hochwertige RCT mit einer insgesamt sehr großen Patientenzahl eingeschlossen wurden, die zudem hinsichtlich der relevanten Aspekte (u. a. Design, Population, Endpunktoperationalisierung) nahezu identisch sind, Belege für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Dies auch vor dem Hintergrund dass die Ergebnisse sowohl nach 48 Wochen als auch 96 Wochen Behandlung – und damit basierend auf zwei Auswertungszeitpunkten – dargestellt werden.

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte (virologische Wirksamkeit, immunologische Wirksamkeit, unerwünschte Ereignisse) aufgrund der hohen Qualität der Studien (doppelblind, RCT) als niedrig eingestuft. Somit sind auch auf Endpunktebene jeweils Belege für einen Zusatznutzen ableitbar. Dies auch vor dem Hintergrund, dass hier nicht nur adjustierte indirekte Vergleiche auf Basis der Gesamtpopulation durchgeführt wurden, sondern für jeden Endpunkt, sofern sinnvoll, Subgruppenanalysen vorgelegt wurden. Für die Veränderung der CD4-Zellzahl

(LOCF-Imputation) lag sowohl zu Woche 48 als auch 96 lediglich eine Studie zur zVT vor, sodass hier Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden können.

Sollte ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zu lediglich einem Zeitpunkt vorliegen, wird die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt entsprechend heruntergestuft.

Studie G292-0109, die für einen direkten Vergleich mit der zVT bei **antiretroviral vorbehandelten erwachsenen** Patienten herangezogen wurde, ist eine randomisierte, kontrollierte und offene Studie und entspricht demnach der Evidenzstufe Ib. Bei Vorliegen einer Studie dieser Evidenzstufe, die auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweist, sind grundsätzlich Hinweise auf einen Zusatznutzen ableitbar. Hinsichtlich der virologischen Wirksamkeit wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der hohen Objektivität des Endpunktes als niedrig bewertet. Hier sind somit Hinweise auf einen Zusatznutzen ableitbar. Die Veränderung der CD4-Zellzahl, ebenfalls ein objektiv messbarer Endpunkt, wurde auch als niedrig verzerrt eingestuft, wodurch Hinweise auf einen Zusatznutzen ableitbar sind. Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D, SF-36) und unerwünschten Ereignissen wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Designs der Studie als hoch bewertet. Entsprechend sind hier Anhaltspunkte auf einen Zusatznutzen ableitbar.

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.

Bewertet wird der Zusatznutzen des zbAM EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zVT; die Fragestellung wurde für die folgenden Populationen getrennt formuliert:

- **Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten**
  - Erwachsene
  - Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg
- **Antiretroviral vorbehandelte Patienten**
  - Erwachsene
  - Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg

Für jugendliche Patienten ab 12 Jahren liegt eine einarmige Studie vor, die in Abschnitt 4.3.2.3 ausführlich dargestellt wurde. Diese Studie zeigt zwar deutlich das gute Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil von EVG/COBI/FTC/TAF in dieser Altersgruppe, ist jedoch trotz ihrer klinischen Bedeutung aufgrund ihres Designs nicht nutzenbewertungsrelevant und somit beschränkt sich die folgende Zusatznutzenableitung auf erwachsene Patienten. Dessen ungeachtet ist festzuhalten, dass EVG/COBI/FTC/TAF bei Jugendlichen nicht nur eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit aufweist, sondern zudem erst das zweite STR überhaupt ist, dass in dieser Altersgruppe zulassungsgemäß eingesetzt werden darf – damit stellt EVG/COBI/FTC/TAF grundsätzlich eine wesentliche Bereicherung für die Behandlung jugendlicher Patienten dar.

ANTIRETROVIRAL NICHT-VORBEHANDELTE ERWACHSENE PATIENTEN

Bei **antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten** wird der Nutzen bzw. Zusatznutzen des zbAM EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT EFV/FTC/TDF bewertet. Dazu wurde ein adjustierter indirekter Vergleich mit drei RCT zum zbAM und zwei RCT zur zVT EFV/FTC/TDF durchgeführt.

In die Untersuchung der Fragestellung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte eingeschlossen:

- Wirksamkeit
  - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)
- Unerwünschte Ereignisse:
  - Mortalität

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
- Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)
- Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
  - insbesondere Nierenversagen und –funktionseinschränkungen (HLT)
- Augenerkrankungen (SOC)
- Knochenfrakturen (HLGT)
- Osteopenie (PT)
- Osteoporose (PT)
- Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden Ergebnisse zu Woche 48 und Woche 96 herangezogen. Im Falle eines statistisch signifikanten Unterschieds zu lediglich einem der betrachteten Zeitpunkte (zum Beispiel zu Woche 48 statistisch signifikanter Unterschied, zu Woche 96 jedoch nicht mehr), wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für diesen Endpunkt herabgestuft. Dies trifft auch auf Nutzenaussagen in Subgruppen zu. Sollten zu einem Zeitpunkt sowohl Hinweise als auch Belege auf Effektmodifikation bestehen, wird der Beleg auf Effektmodifikation als fazitrelevant erachtet.

Grundsätzlich kommt der Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit bei einer lebenslangen Therapie eine besondere Bedeutung zu. Allerdings sind auch die frühen Vorteile einer Therapie hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit patientenrelevant:

Die zeitliche Dynamik des Viruslastabfalls hat eine erhebliche Bedeutung: Leitlinien-gemäß sollte die Viruslast drei, bei hoher Ausgangsviruslast spätestens jedoch sechs Monate nach dem Beginn einer antiretroviralen Therapie unter der Nachweisgrenze sein, anderenfalls sollte eine Umstellung der Therapie in Betracht gezogen werden. Hintergrund dieser Empfehlung ist das bei viraler Replikation potentiell immer vorhandene Risiko einer Resistenzentwicklung: So lange das Virus repliziert und der Patient nicht virologisch supprimiert ist, können Resistenzen selektiert werden. Zudem zeigen Daten, dass die Dauerhaftigkeit einer Therapie mit der Dynamik des Viruslastabfalls korreliert: Je schneller und tiefer die Viruslast abfällt, desto dauerhaft wirksamer die Therapie [14-17]. Vor diesem Hintergrund hat das virologische Ansprechen zu Woche 48 im Grunde eine mindestens ebenso große Bedeutung wie das

virologische Ansprechen zu Woche 96. Auch der von EMA und FDA empfohlene primäre Endpunkt bei klinischen Studien zu antiretroviralen Produkten ist der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze zu Woche 48.

Auch die Dynamik der immunologischen Erholung ist von besonderer Bedeutung: Generell muss ab einer CD4-Zellzahl von <200 CD4-Zellen/µL mit zunehmender Dauer der Immunsuppression vermehrt mit dem Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen gerechnet werden. Damit ist die Dynamik des CD4-Zellanstiegs gerade zu Beginn einer antiretroviralen Therapie klinisch hochrelevant, da die Patienten bei schnellerem Anstieg der CD4-Zellzahl auch rascher oberhalb des potentiellen Risiko-Bereichs für die Entwicklung AIDS-definierender Erkrankungen liegen. Als wichtigster Immunmarker stellte die CD4-Zellzahl über lange Zeit in allen Leitlinien den primären Empfehlungsmarker für den Beginn einer antiretroviralen Therapie dar: Gemäß der aktuellen Fassung der Deutsch-Österreichischen Leitlinien sollte diese nach wie vor spätestens bei einer CD4-Zellzahl von 350 CD4-Zellen/µL begonnen werden; die meisten anderen relevanten Leitlinien empfehlen aufgrund der klinischen Vorteile sowie vor dem Hintergrund des „Treatment as Prevention"-Ansatzes mittlerweile einen Therapiebeginn unabhängig von der CD4-Zellzahl. Auf Basis der Ergebnisse der aktuell veröffentlichten START-Studie ist mit weiteren Anpassungen der Leitlinien hinsichtlich der Empfehlungen zum Therapiebeginn zu rechnen [22]. Die START-Studie zeigt die klinischen Vorteile einer frühen antiretroviralen Therapie (Therapiebeginn bei >500 CD4-Zellen/µL im Vergleich zu einem Therapiebeginn bei 350 CD4-Zellen/µL) deutlich auf und zeigt damit nicht nur einmal mehr die Validität der CD4-Zellzahl als Surrogat für den immunologischen Status, sondern auch dass die raschere Rekonstitution des Immunsystems direkt patientenrelevant ist, und zwar unabhängig von der CD4-Zellzahl zu Baseline.

Trotz der Verfügbarkeit vielfältiger wirksamer und verträglicher antiretroviraler Therapieoptionen muss eine Initialtherapie nach wie vor bei einer Vielzahl der Patienten nebenwirkungsbedingt umgestellt werden – dies bestätigen einmal mehr kürzlich publizierte Daten aus einer großen Kohorte, in der nach drei Jahren bereits nahezu die Hälfte aller Patienten umgestellt werden musste [135]. Da unerwünschte Ereignisse häufig zu Beginn der antiretroviralen Therapie auftreten, umfasst der entscheidende Zeitraum die ersten 48 Wochen, denn der größte Teil der Umstellungen erfolgt im ersten Jahr. Daher ist die Vermeidung von unerwünschten Ereignissen gerade auch in den ersten Monaten der antiretroviralen Therapie im Hinblick auf die Vermeidung eines frühzeitigen Therapieabbruchs besonders wichtig. Hinzu kommt die Bedeutung der Verträglichkeit für die Adhärenz des Patienten, denn Nebenwirkungen sind einer der wesentlichen Gründe für Nicht-Adhärenz: Wie beschrieben, sind die Anforderungen an die Adhärenz in der antiretroviralen Therapie einerseits besonders hoch, und die Folgen der Nicht-Adhärenz mit Therapieversagen, Resistenzentwicklung, Verlust von Optionen und klinischer Progression andererseits deletär – dies ist insbesondere bei Beginn der Therapie, und damit zu einem Zeitpunkt, zu dem die Therapie noch Jahrzehnte eingenommen werden muss, fatal.

Vor diesem Hintergrund ist sowohl der Auswertungszeitpunkt zu Woche 48 als auch der Auswertungszeitpunkt zu Woche 96 patientenrelevant und wird bei der Nutzenableitung entsprechend berücksichtigt.

Ableitung des Zusatznutzens für antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten im Vergleich EVG/COBI/FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF auf Endpunktebene

Im Folgenden werden die Ergebnisse auf Endpunktebene und die als fazitrelevant eingestuften Hinweise beziehungsweise Belege auf Effektmodifikation zunächst dargestellt (Tabelle 4-244) und dann beschrieben.

Tabelle 4-244: Ausmaß des Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber EFV/FTC/TDF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten auf Endpunktebene

Endpunkt	**OR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)**	**Population für die ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen**
Mortalität		
Mortalität	**Woche 48** Gesamtpopulation: POR: 0,35 [0,02; 6,12], p=0,4706 **Woche 96** Gesamtpopulation: POR: 0,35 [0,02; 6,12], p=0,4706	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Morbidität		
Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)	**Woche 48** Gesamtpopulation: OR: 1,75 [1,04; 2,96], p=0,0346 *Interaktionstest: p=0,1689* Kaukasisch: OR: 1,26 [0,61; 2,60], p=0,5308 Nicht-kaukasisch: OR: 2,64 [1,23; 5,68], p=0,0130 *Interaktionstest: p=0,0532* ≤100.000 Kopien/mL: OR: 2,51 [1,30; 4,86], p=0,0062 >100.000 Kopien/mL: OR: 0,85 [0,35; 2,05], p=0,7157	Endpunktkategorie: Endpunktkategorie: schwere/ schwerwiegende Symptome/ Nebenwirkungen Kaukasisch Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt Nicht-kaukasisch Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis ≤100.000 Kopien/mL Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt	**OR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)**	**Population für die ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen**
	Woche 96 Gesamtpopulation: OR: 1,35 [0,84; 2,18], p=0,2198	>100.000 Kopien/mL Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)	**Woche 48**[a] LOCF-Imputation: Gesamtpopulation: MD: 57,44 [27,80; 87,07], p=0,0001 SMD: 0,35 [0,16; 0,53] *Interaktionstest: p=0,0466* ≤350 Zellen/µL: MD: 20,70 [-24,94; 66,33], p=0,3741 >350 Zellen/µL: MD: 83,26 [41,85; 124,67], p<0,0001 SMD: 0,46 [0,23; 0,69] Observed-Auswertung: Gesamtpopulation: MD: 55,69 [26,48; 84,91], p=0,0002 SMD: 0,33 [0,16; 0,51] **Woche 96** LOCF-Imputation: MD: 47,06 [12,08; 82,04], p=0,0084 SMD: 0,24 [0,06; 0,41] *Interaktionstest: p=0,0243* ≤350 Zellen/µL: MD: 0,46 [-43,57; 44,49], p=0,9837 >350 Zellen/µL: MD: 78,01 [26,88; 129,14], p=0,0028 SMD: 0,35 [0,12; 0,58] Observed-Auswertung: MD: 36,00 [-1,47; 73,47], p=0,0597	Endpunktkategorie: Endpunktkategorie: schwere/ schwerwiegende Symptome/ Nebenwirkungen >350 Zellen/µL Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Endpunkt	**OR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)**	**Population für die ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen**
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate UE	**Woche 48** Gesamtpopulation: OR: 0,89 [0,45; 1,74], p=0,7286 **Woche 96** Gesamtpopulation: OR: 0,66 [0,25; 1,71], p=0,3881	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
SUE	**Woche 48** Gesamtpopulation: OR: 2,19 [1,18; 4,09], p=0,0132 **Woche 96** Gesamtpopulation: OR: 2,09 [1,21; 3,64], p=0,0086	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar[b]
UE Grad 3-4	**Woche 48** Gesamtpopulation: Aufgrund von signifikanter und unerklärter Heterogenität in der Meta-Analyse zum zbAM kann der Effektschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden. **Woche 96** Gesamtpopulation: Aufgrund von signifikanter und unerklärter Heterogenität in der Meta-Analyse zum zbAM kann der Effektschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden.	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Therapieabbrüche aufgrund UE	**Woche 48** Gesamtpopulation: POR: 0,55 [0,19; 1,61], p=0,2779 *Interaktionstest: p=0,0337* ≤350 Zellen/µL: POR: 2,15 [0,42; 10,99], p=0,3564 >350 Zellen/µL:	Endpunktkategorie: schwere/ schwerwiegende Symptome/ Nebenwirkungen ≤350 Zellen/µL Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt >350 Zellen/µL

Endpunkt	**OR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)**	**Population für die ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen**
	POR: 0,21 [0,05; 0,85], p=0,0293 **Woche 96** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 0,35 [0,13; 0,94], p=0,0380 *Interaktionstest: p=0,1747* ≤350 Zellen/µL: OR: 0,88 [0,19; 4,07], p=0,8667 >350 Zellen/µL: OR: 0,20 [0,04; 0,90], p=0,0359	Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	**Woche 48** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 0,61 [0,42; 0,89], p=0,0100 **Woche 96** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 0,60 [0,41; 0,87], p=0,0073	Endpunktkategorie: nicht-schwere/ nicht-schwerwiegende Symptome/ Nebenwirkungen <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	**Woche 48** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 0,54 [0,37; 0,78], p=0,0010 **Woche 96** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 0,58 [0,40; 0,83], p=0,0032	Endpunktkategorie: nicht-schwere/ nicht-schwerwiegende Symptome/ Nebenwirkungen <u>Gesamtpopulation</u> Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	**Woche 48** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 0,60 [0,41; 0,88], p=0,0085 *Interaktionstest: p=0,0367* Kaukasisch: OR: 0,45 [0,26; 0,76], p=0,0027 Nicht-kaukasisch: OR: 1,07 [0,57; 2,00], p=0,8353 **Woche 96** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 0,67 [0,46; 0,98], p=0,0370	<u>Kaukasisch</u> Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg <u>Nicht-kaukasisch</u> Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunkt	**OR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)**	**Population für die ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen**
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)	**Woche 48** Gesamtpopulation: Aufgrund von signifikanter und unerklärter Heterogenität in der Meta-Analyse zum zbAM kann der Gesamtschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden. *Interaktionstest: p=0,0551* ≤350 Zellen/µL: OR*:* 1,97 [1,15; 3,35], p=0,0132 >350 Zellen/µL: OR*:* 1,00 [0,64; 1,55], p=0,9866 **Woche 96** Gesamtpopulation: OR: 1,29 [0,90; 1,83], p=0,1644 *Interaktionstest: p=0,0768* ≤350 Zellen/µL: OR*:* 1,94 [1,07; 3,51], p=0,0280 >350 Zellen/µL: OR*:* 0,98 [0,62; 1,57], p=0,9424	Endpunktkategorie: nicht-schwere/ nicht-schwerwiegende Symptome/ Nebenwirkungen ≤350 Zellen/µL Geringerer Nutzen (Ausmaß: gering) Wahrscheinlichkeit: Beleg
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	**Woche 48**[a] Gesamtpopulation: OR: 0,79 [0,40; 1,54], p=0,4836 **Woche 96** Gesamtpopulation: OR: 0,86 [0,48; 1,55], p=0,6133	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)	**Woche 48** Gesamtpopulation: POR: 1,02 [0,11; 9,16], p=0,9868 **Woche 96** Gesamtpopulation: POR: 0,62 [0,10; 3,80], p=0,6085	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar

Endpunkt	**OR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)**	**Population für die ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen**
Augenerkrankungen (SOC)	**Woche 48**[a] Gesamtpopulation: OR: 0,85 [0,42; 1,71], p=0,6451 **Woche 96** Gesamtpopulation: OR: 0,85 [0,46; 1,60], p=0,6248	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Knochenfrakturen (HLGT)	**Woche 48** Gesamtpopulation: POR: 0,73 [0,19; 2,76], p=0,6461 *Interaktionstest: p=0,0367* <40 Jahre: POR: 1,85 [0,40; 8,63], p=0,4332 ≥40 Jahre: POR: 0,07 [0,01; 0,998], p=0,0498 **Woche 96** Gesamtpopulation: OR: 1,21 [0,39; 3,74], p=0,7440	Endpunktkategorie: nicht-schwere/ nicht-schwerwiegende Symptome/ Nebenwirkungen ≥40 Jahre Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Osteopenie (PT)	**Woche 48** Gesamtpopulation: Aufgrund von signifikanter und unerklärter Heterogenität in der Meta-Analyse zum zbAM kann der Effektschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden. **Woche 96** Gesamtpopulation: POR: 6,24 [0,38; 102,24], p=0,1996	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar

Endpunkt	**OR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)**	**Population für die ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen**
Osteoporose (PT)	**Woche 48** Gesamtpopulation: POR: 6,73 [0,38; 120,46], p=0,1950 **Woche 96** Gesamtpopulation: POR: 1,40 [0,13; 14,88], p=0,7779	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar

[a] unter Ausschluss der Studie G292-0102 aus der Meta-Analyse zum zbAM

[b] Für diesen Endpunkt besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von EVG/C/F/TAF, der rein theoretisch einen geringeren Nutzens in der Gesamtpopulation implizieren würde; aufgrund des fehlenden Zusammenhangs zwischen Intervention und Nebenwirkung ist ein Schaden in diesen Fällen medizinisch jedoch nicht ableitbar (Details siehe Gesamtfazit zum Zusatznutzen bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen).

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, HLGT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, KI=Konfidenzintervall, LOCF=Last Observation Carried Forward, MD=Mittelwertdifferenz, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, TAF=Tenofoviralafenamid, UE=unerwünschte Ereignisse, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Mortalität

Mortalität

Hinsichtlich der Mortalität zu Woche 48 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,35 [0,02; 6,12], p=0,4706).

Und auch zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,35 [0,02; 6,12], p=0,4706).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Morbidität

Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

Es zeigte sich im indirekten Vergleich zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 1,75 [1,04; 2,96], p=0,0346). Außerdem lagen hier Hinweise auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,1689) und Ausgangsviruslast (p=0,0532) vor. Dabei zeigte sich für nicht-kaukasische Patienten (OR [95%-KI]: 2,64 [1,23; 5,68], p=0,0130) und Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL (OR [95%-KI]: 2,51 [1,30; 4,86], p=0,0062) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF.

Zu Woche 96 zeigt sich im indirekten Vergleich nach wie vor ein numerischer, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen mehr (OR [95%-KI]: 1,35 [0,84; 2,18], p=0,2198).

Es besteht also ein Vorteil von EVG/COBI/FTC/TAF dahingehend, dass schon nach einem Jahr der Behandlung eine signifikant höhere Ansprechrate erreicht werden konnte als unter der zVT. Nach einem weiteren Jahr Behandlung besteht dieser Vorteil noch in numerischer Natur.

Aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils von EVG/COBI/FTC/TAF in der Gesamtpopulation, kann hier ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für die Gesamtpopulation abgeleitet werden. Da der signifikante Unterschied nur zu einem Zeitpunkt besteht, wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf einen **Hinweis** herabgestuft.

Für kaukasische Patienten und für Patienten mit Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL besteht dieser Zusatznutzen mit verringerter Wahrscheinlichkeit; für diese Patienten kann ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Die Analyse zur Veränderung der CD4-Zellzahl zeigte zu Woche 48 statistische Heterogenität in der Meta-Analyse zum zbAM. Diese Heterogenität konnte durch Ausschluss der Studie G292-0102 aus der Meta-Analyse gelöst werden. Der indirekte Vergleich wurde zwar sowohl unter Ein- als auch Ausschluss der Studie G292-0102 durchgeführt, als relevant für die Zusatznutzenableitung wird der indirekte Vergleich unter Ausschluss der Studie G292-0102 betrachtet, da sich hier homogene Ergebnisse in der Meta-Analyse zum zbAM zeigten.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (LOCF: MD [95%-KI]: 57,44 [27,80; 87,07], p=0,0001). Gemäß SMD ist der Unterschied jedoch nicht klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 0,35 [0,16; 0,53]).

Die Subgruppenanalyse zeigte einen Beleg für Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0466). Dabei besteht in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (MD [95%-KI]: 83,26 [41,85; 124,67], p<0,0001), der außerdem auch klinisch relevant ist (SMD [95%-KI]: 0,46 [0,23; 0,69]).

Auch nach 96 Wochen Behandlung zeigt sich ein Vorteil der Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber EFV/FTC/TDF (LOCF: MD [95%-KI]: 47,06 [12,08; 82,04], p=0,0084; SMD: 0,24 [0,06; 0,41]) in der Gesamtpopulation, der immer noch statistische Signifikanz zeigt.

Außerdem zeigte sich in der Subgruppenanalyse ein Beleg für Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0243). Dabei besteht in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (MD [95%-KI]: 78,01 [26,88;

129,14], p=0,0028), der jedoch keine klinische Relevanz zeigt (SMD [95%-KI]: 0,35 [0,12; 0,58]).

Insbesondere zu Beginn einer antiretroviralen Therapie ist dieser Endpunkt hoch patientenrelevant: Dies zum einen, weil eine größere Dynamik der Entwicklung der CD4-Zellzahl eine raschere Rekonstitution des Immunsystems impliziert und so bei den Patienten mit einem schlechten Immunstatus der für die Entwicklung AIDS-definierender Erkrankungen relevante, niedrige CD4-Zellbereich rascher verlassen wird. Zum anderen bestätigt die START-Studie die klinischen Vorteile einer frühen antiretroviralen Therapie (Therapiebeginn bei >500 CD4-Zellen/µL im Vergleich zu einem Therapiebeginn bei 350 CD4-Zellen/µL) deutlich [22]. Diese Daten zeigen nicht nur einmal mehr die Validität der CD4-Zellzahl als Surrogat für den immunologischen Status, sondern auch, dass die raschere Rekonstitution des Immunsystems direkt patientenrelevant ist, und zwar unabhängig von der CD4-Zellzahl zu Baseline. Hier wird somit dem früheren Zeitpunkt zu Woche 48 eine besondere Relevanz zugemessen.

Aufgrund des frühen statistisch signifikanten und klinischen relevanten Vorteils der Immunrekonstitution durch EVG/COBI/FTC/TAF besteht hier – da in der Analyse lediglich eine Studie zur zVT vorliegt - ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen** durch EVG/COBI/FTC/TAF für Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,89 [0,45; 1,74], p=0,7286).

Auch nach 96 Wochen Behandlung besteht zwischen den Behandlungen kein statistisch signifikanter Unterschied (OR [95%-KI]: 0,66 [0,25; 1,71], p=0,3881).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es besteht zu Woche 48 hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 2,19 [1,18; 4,09], p=0,0132).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bis Woche 48 bei insgesamt 80 (8,2%) der 978 Patienten unter EVG/COBI/FTC/TAF und 25 (6,7%) der 375 Patienten unter EFV/FTC/TDF auf. Von diesen Ereignissen wurden lediglich drei Ereignisse unter EVG/COBI/FTC/TAF (0,3%) und demgegenüber sieben Ereignisse (1,9%) unter EFV/FTC/TDF von den Prüfärzten als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt – ein statistisch signifikanter Unterschied bei den schwerwiegenden unerwünschten

Ereignissen mit möglichem Kausalzusammenhang zwischen den Armen im adjustierten indirekten Vergleich besteht nicht (POR [95%-KI]: 0,67 [0,08; 5,77], p=0,7148).

Die Detail-Analyse zeigt, dass sich die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in den Studien G292-0102, -0104 und -0111 aus insgesamt über 90 verschiedenen Symptomen aus verschiedenen SOC zusammensetzen: Die 37 EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in Studie G292-0104 hatten 36 verschiedene Symptome, die 33 EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis in Studie G292-0111 wiesen 43 unterschiedliche Symptome auf, und für die zehn Patienten in Studie G292-0102 wurden rund 20[27] verschiedene Symptome gelistet. Die häufigsten Diagnosen waren dabei mit jeweils insgesamt lediglich vier Patienten (0,4%) eine Appendizitis, respektive Depression; eine Depression war im Übrigen zudem auch das einzige Ereignis, das überhaupt in allen drei Studien auftrat. Es gab kein einziges weiteres Symptom, das bei mehr als drei der insgesamt 978 Patienten (entsprechend 0,3%) auftrat. Es zeigte sich also überhaupt keine Häufung einer bestimmten Symptomatik, was auf einen Zusammenhang mit der Studienmedikation hinweisen würde.

Dabei unterscheiden sich sogar die beiden im Grunde identischen Zwillingsstudien G292-0104 und G292-0111 hinsichtlich der Art der aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erheblich voneinander: Trotz der Vielzahl der jeweils aufgetretenen Symptome traten lediglich sechs der insgesamt über 90 aufgetretenen Symptome tatsächlich in beiden Studien auf. Auch die Überschneidungen zwischen den Studien G292-0104 und G292-0111 mit der Studie G292-0102 sind marginal: So traten lediglich sechs Symptome in den Studien G292-0102 und G292-0104 auf, und nur zwei Symptome wurden sowohl in der G292-0102 als auch in der G292-0111 erfasst. Lediglich ein einziges Symptom trat in allen drei Studien auf.

Zu Woche 96 zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 2,09 [1,21; 3,64], p=0,0086).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bis Woche 96 bei insgesamt 97 (11,2%) der 866 Patienten unter EVG/COBI/FTC/TAF und 33 (9,4%) der 352 Patienten unter EFV/FTC/TDF auf. Von diesen Ereignissen wurden lediglich fünf Ereignisse unter EVG/COBI/FTC/TAF (0,6%) und demgegenüber sieben Ereignisse (2,0%) unter EFV/FTC/TDF von den Prüfärzten als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt – ein statistisch signifikanter Unterschied bei den schwerwiegenden unerwünschten

[27]Zu Woche 48 hatten zehn EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten in Studie G292-0102 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; die Analyse der Einzelsymptome liegt nur für die randomisierte Phase (ca. 60 Wochen) vor. Da jedoch zwischen Woche 48 und dem Ende der randomisierten Phase lediglich zwei Patienten hinzugekommen sind – bis Woche 60 sind es somit zwölf (10,7%) Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen –, ist der Unterschied zu vernachlässigen und die Detail-Symptomanalyse zu Woche 60 wird hier hinzu gezogen. Dies auch vor dem Hintergrund, dass die Überschneidung gegebenenfalls eher noch geringer gewesen wäre.

Ereignissen mit möglichem Kausalzusammenhang zwischen den Armen im adjustierten indirekten Vergleich besteht nicht (POR [95%-KI]: 1,06 [0,15; 7,37], p=0,9533).

Auch hier zeigt die Detail-Analyse deutlich die diffuse Verteilung der Diagnosen, die einen tatsächlichen Zusammenhang mit der Prüfmedikation deutlich in Frage stellen. So setzen sich die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in den Studien G292-0104 und -0111 aus insgesamt über 100 verschiedenen Symptomen aus verschiedenen SOC zusammen: Die 54 EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in Studie G292-0104 hatten 58 verschiedene Symptome, und die 43 EVG/COBI/FTC/TAF-Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis in Studie G292-0111 wiesen 47 unterschiedliche Symptome auf. Die – mit Abstand – häufigste Diagnose war dabei mit insgesamt lediglich neun Patienten (1,0%) eine Appendizitis. Es gab kein einziges weiteres Symptom, das bei mehr als fünf der insgesamt 866 Patienten (entsprechend 0,6%) auftrat. Es zeigte sich also auch zu Woche 96 überhaupt keine Häufung einer bestimmten Symptomatik, was auf einen Zusammenhang mit der Studienmedikation hinweisen würde.

Dabei unterscheiden sich sogar die beiden im Grunde identischen Zwillingsstudien G292-0104 und G292-0111 hinsichtlich der Art der aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse weiterhin erheblich voneinander: So liegt die Überschneidung trotz der Vielzahl der jeweils aufgetretenen Symptome nach wie vor bei nur mehr 14 der insgesamt über 90 aufgetretenen Symptome; zudem waren diese vielfach eher unspezifisch (Kopfschmerzen, Atemnot, Staphylokokken-Infektion, Entzündung der oberen Rachenwege).

Ob ein unerwünschtes Ereignis im klinischen Versorgungskontext relevant ist, hängt von der Art des unerwünschten Ereignisses, der Inzidenz und von der individuellen Patientensituation ab – keinesfalls allein von der Kategorisierung als schwerwiegend oder nicht schwerwiegend. Hinzu kommt, dass ein unerwünschtes Ereignis nach § 3 Abs. 6 der GCP-Verordnung [136] wie folgt definiert ist: „Jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.“ Entsprechend wurden hier auch Ereignisse wie Lebensmittelvergiftung, versehentliche Überdosierung, Stichwunden und Alkoholvergiftungen erfasst.

Zusammenfassend kann ein tatsächlicher Zusammenhang der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit EVG/COBI/FTC/TAF hier mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, und das statistisch signifikante Ergebnis stellt hier vermutlich einen reinen Zufallsbefund dar. Berücksichtigt man die diffuse und zusammenhanglose Verteilung der Symptome, die Erfassung jeglicher Ereignisse unter Studienmedikation und zudem korrekterweise noch die Ereignisse, die vom jeweiligen Prüfarzt als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurden, verbleibt ein insignifikantes Ergebnis ohne klinische Relevanz. Vor diesem Hintergrund ist auch der Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse nicht fazitrelevant.

Medizinisch plausibel kann für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse also trotz des statistischen Unterschieds zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF kein Schaden abgeleitet werden.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Der Gesamtschätzer des indirekten Vergleichs zu Woche 48 und auch 96 kann aufgrund signifikanter und nicht erklärter Heterogenität in der Meta-Analyse zum zbAM nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden. Hinweise oder Belege für Effektmodifikation bestehen nicht.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Es besteht hinsichtlich Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,55 [0,19; 1,61], p=0,2779). Es liegt ein Beleg für Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0337) vor. Dabei besteht in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,21 [0,05; 0,85], p=0,0293).

Zu Woche 96 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,35 [0,13; 0,94], p=0,0380). Es besteht außerdem ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,1747). Dabei zeigt sich in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline >350 Zellen/µL ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,20 [0,04; 0,90], p=0,0359).

Insgesamt wird hier ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von EVG/COBI/FTC/TAF für Patienten mit CD4-Zellzahl >350 Zellen/µL zu Baseline abgeleitet, da der statistisch signifikante Unterschied zu beiden Zeitpunkten besteht. Da zu Woche 96 außerdem ein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtpopulation besteht und lediglich ein Hinweis auf Effektmodifikation vorliegt, kann auch in der Gruppe der Patienten mit nicht-signifikantem Behandlungsunterschied (≤350 Zellen/µL) ein **geringer Zusatznutzen** abgeleitet werden. Da dies jedoch nicht durch die Ergebnisse zu Woche 48 bestätigt wird, besteht der Zusatznutzen in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL mit der Wahrscheinlichkeit eines **Anhaltspunktes**.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Hinsichtlich Erkrankungen des Nervensystems (SOC) besteht zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,61 [0,42; 0,89], p=0,0100). Auch zu Woche 96 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,60 [0,41; 0,87], p=0,0073).

Insgesamt wird hier ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von EVG/COBI/FTC/TAF für die Gesamtpopulation abgeleitet.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen (SOC) besteht zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,54 [0,37; 0,78], p=0,0010). Auch zu Woche 96 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,58 [0,40; 0,83], p=0,0032).

Insgesamt besteht hier ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von EVG/COBI/FTC/TAF in der Gesamtpopulation.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Es besteht hinsichtlich Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,60 [0,41; 0,88], p=0,0085). Die Subgruppenanalyse zeigte einen Beleg für Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0367). In der Gruppe der kaukasischen Patienten besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,45 [0,26; 0,76], p=0,0027).

Auch zu Woche 96 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,67 [0,46; 0,98], p=0,0370).

Es wird ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** durch EVG/COBI/FTC/TAF für kaukasische Patienten abgeleitet. Da zu Woche 96 ein signifikanter Unterschied in der Gesamtpopulation besteht, wird hier auch ein **geringer Zusatznutzen** für nicht-kaukasische Patienten, allerdings mit der Wahrscheinlichkeit eines **Hinweises**, abgeleitet.

Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)

Der Gesamtschätzer des indirekten Vergleichs zu Woche 48 kann aufgrund signifikanter und nicht erklärter Heterogenität in der Meta-Analyse zum zbAM nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden.

Führt man Subgruppenanalysen auf der Basis aller Studien durch, besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0551). Meta-analysiert man die Studien innerhalb der einzelnen Subgruppen, ist die Datenlage nun jeweils homogen. Es besteht in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 1,97 [1,15; 3,35], p=0,0132).

Zu Woche 96 besteht in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,29 [0,90; 1,83], p=0,1644). Allerdings liegt

auch hier ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline vor (p=0,0768). Hier besteht bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 1,94 [1,07; 3,51], p=0,0280).

Somit besteht hier ein **Beleg für einen geringeren Nutzen geringen Ausmaßes** durch EVG/COBI/FTC/TAF für Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤350 Zellen/µL.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Die Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) zu Woche 48 zeigte statistische Heterogenität in der Meta-Analyse zum zbAM. Diese Heterogenität konnte durch Ausschluss der Studie G292-0102 aus der Meta-Analyse gelöst werden. Der indirekte Vergleich wurde zwar sowohl unter Ein- als auch Ausschluss der Studie G292-0102 durchgeführt. Als relevant für die Zusatznutzenableitung wird hier die Analyse unter Ausschluss der Studie G292-0102 betrachtet, da sich hier homogene Ergebnisse in der Meta-Analyse zum zbAM zeigten. Es zeigte sich darin kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,79 [0,40; 1,54], p=0,4836).

Zu Woche 96 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,86 [0,48; 1,55], p=0,6133).

Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)

Auch hinsichtlich Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT) besteht sowohl zu Woche 48 (POR [95%-KI]: 1,02 [0,11; 9,16], p=0,9868) als auch zu Woche 96 (POR [95%-KI]: 0,62 [0,10; 3,80], p=0,6085) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird insgesamt **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Augenerkrankungen (SOC)

Die Analyse zu Augenerkrankungen (SOC) zu Woche 48 zeigte statistische Heterogenität in der Meta-Analyse zum zbAM. Diese Heterogenität konnte durch Ausschluss der Studie G292-0102 aus der Meta-Analyse gelöst werden. Der indirekte Vergleich wurde zwar sowohl unter Ein- als auch Ausschluss der Studie G292-0102 durchgeführt. Als relevant für die Zusatznutzenableitung wird hier die Analyse unter Ausschluss der Studie G292-0102 betrachtet, da sich hier homogene Ergebnisse in der Meta-Analyse zum zbAM zeigten. Es zeigt sich darin kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,85 [0,42; 1,71], p=0,6451).

Auch zu Woche 96 zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,85 [0,46; 1,60], p=0,6248).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Knochenfrakturen (HLGT)

In der Gesamtpopulation besteht hinsichtlich Knochenfrakturen (HLGT) zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,73 [0,19; 2,76], p=0,6461). Allerdings besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Alter (p=0,0367). Dabei zeigt sich in der Gruppe der Patienten ≥40 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,998], p=0,0498).

Zu Woche 96 besteht im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,21 [0,39; 3,74], p=0,7440).

Insgesamt wird hier – da der signifikante Unterschied zu lediglich einem Zeitpunkt besteht – ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** durch EVG/COBI/FTC/TAF bei Patienten ≥40 Jahre abgeleitet.

Osteopenie (PT)

Der Gesamtschätzer des indirekten Vergleichs zu Woche 48 kann aufgrund signifikanter und nicht erklärter Heterogenität in der Meta-Analyse zum zbAM nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden.

Zu Woche 96 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 6,24 [0,38; 102,24], p=0,1996).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Osteoporose (PT)

Hinsichtlich Osteoporose (PT) besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 6,73 [0,38; 120,46], p=0,1950).

Auch zu Woche 96 kann kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen beobachtet werden (POR [95%-KI]: 1,40 [0,13; 14,88], p=0,7779).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten

Das Leitlinien-definierte „Ziel der antiretroviralen Therapie (ART) ist es, durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren.“ Sowohl die virologische als auch immunologische Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie ist somit Grundvoraussetzung für das Erreichen des elementaren Therapieziels, und entsprechend hoch ist die Bedeutung dieser beiden

Parameter. Ebenfalls Leitlinien-gemäß ist „dabei die zuverlässige Einnahme der Medikation wesentlich für den Therapieerfolg“. Da Nebenwirkungen – insbesondere Nebenwirkungen, die den HIV-Infizierten hinsichtlich seiner Lebensqualität maßgeblich beeinträchtigen – einen erheblichen Einfluss auf diese dringend notwendige zuverlässige Einnahme (und damit auch auf das Risiko von Resistenzen und virologischem Versagen) haben, ist auch eine Minimierung der Nebenwirkungen einer antiretroviralen Therapie von besonderer Bedeutung für die Erreichung der Therapieziele und den dauerhaften Therapieerfolg.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde anhand von patientenrelevanten und validen Endpunkten gezeigt, dass EVG/COBI/FTC/TAF gerade im Hinblick auf die beiden wichtigsten Ziele einer antiretroviralen Therapie – virologische Suppression und immunologische Rekonstitution – direkte patientenrelevante Vorteile aufweist: So zeigt EVG/COBI/FTC/TAF sowohl beim virologischen als auch beim immunologischen Ansprechen eine statistisch signifikante Überlegenheit und stellt damit eine bedeutsame und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung im Hinblick auf die Morbidität dar. Das virologische Ansprechen als grundsätzliche Voraussetzung für eine immunologische Rekonstitution ist dabei der wichtigste Morbiditäts-Endpunkt – entsprechend patientenrelevant ist also der statistisch signifikante Vorteil von EVG/COBI/FTC/TAF in der Gesamtpopulation gerade bei diesem Parameter. Die konsekutive immunologische Rekonstitution zeigt sich in der Anzahl der CD4-Zellen, dem primären Marker für die Funktion des Immunsystems. Dabei ist die therapieinduzierte Zunahme der CD4-Zellzahl nicht nur bei niedrigen CD4-Zellzahlen und geschwächtem Immunsystem relevant: Die kürzlich veröffentlichte START-Studie zeigt deutlich, dass der Beginn einer antiretroviralen Therapie auch bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl von deutlich über 350 Zellen/µL einen klinischen Vorteil gegenüber einem späteren Therapiebeginn aufweist [22]. Gerade diese Population macht jedoch bereits jetzt den größten Teil der Neueinstellungen aus und nimmt vor dem Hintergrund des immer früheren Therapiebeginns weiter zu. Die statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von EVG/COBI/FTC/TAF bei Patienten mit CD4-Zellzahl >350 Zellen/µL ist also im Hinblick auf Patientenrelevanz im Versorgungskontext besonders bedeutsam.

Die Nebenwirkungen einer Therapie sind nicht nur direkt patientenrelevant, sondern stellen in der antiretroviralen Therapie durch ihren Einfluss auf die Adhärenz auch die Basis für den virologischen und immunologischen Therapieerfolg dar; entsprechend hoch ist die Patientenrelevanz von Nebenwirkungen zu bewerten. Durch die bessere Verträglichkeit sinkt auch das Risiko für eine nebenwirkungsbedingte Umstellung und damit steigt die Persistenz der Therapie – dies ist insbesondere angesichts des hohen Anteils von Patienten, die ihre antiretrovirale Therapie bereits im ersten Jahr wechseln (müssen), ein relevanter Aspekt [42, 137]. Der langfristige Verbleib auf einem Regime, zumal wenn es sich um die Initialtherapie handelt, ist vor folgendem Hintergrund wichtig: Frühe und häufige Therapiewechsel schränken die noch zur Verfügung stehenden Therapieoptionen immer weiter ein; zudem erhöhen sich Komplexität und Kosten der nachfolgend eingesetzten Regime, was wiederum das Risiko der Nicht-Adhärenz steigert. Darüber hinaus zeigen Daten, dass mit der Dauer der viralen Suppression die Wahrscheinlichkeit für einen virologischen Rebound sinkt [138]. Vor

diesem Hintergrund besonders hervorzuheben ist der klare Vorteil von EVG/COBI/FTC/TAF im Hinblick auf nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche, der sich zunächst in verschiedenen Subgruppen zeigt – so auch in den im deutschen Versorgungskontext wichtigen Patientenpopulationen der Patienten mit über 350 CD4-Zellen/µL zu Baseline – und nach der kompletten kontrollierten Behandlungsphase auch in der Gesamtpopulation.

Die nebenwirkungsbedingten Vorteile von EVG/COBI/FTC/TAF zeigen sich dabei im Wesentlichen bei zentralnervösen Nebenwirkungen, also Erkrankungen des Nervensystems (SOC) wie Schwindel oder Kopfschmerzen und psychiatrischen Erkrankungen (SOC) wie abnormen Träumen, Schlaflosigkeit oder Angst. Gerade zentralnervöse Nebenwirkungen können die Adhärenz negativ beeinflussen. Zudem stellen sie für Patienten nicht nur äußerst unangenehme, sondern auch stark beeinträchtigende Belastungen im Alltag mit deutlich reduzierter Lebensqualität dar und sind damit hochrelevant für Patienten. Gerade die hohe und persistierende Inzidenz von Schwindel oder Schlaflosigkeit stellt eine besondere Problematik bei Personen dar, die beruflich Maschinen bedienen und/oder hochkonzentriert arbeiten müssen – Faktoren, die für viele Berufstätige zutreffen. Die hohe Patientenrelevanz des zentralnervösen Nebenwirkungsspektrums bestätigen auch Daten aus verschiedenen Kohorten (Real-Life-Setting): In einer englischen Kohorte mussten etwa 20% aller Patienten unter EFV/FTC/TDF-Initialtherapie innerhalb der ersten 42 Therapiewochen (Median) primär aufgrund der Toxizität im zentralen Nervensystem von EFV umgestellt werden [139]. In einer skandinavischen Kohorte zeigte sich, dass etwa 50% der Patienten unter einer EFV-haltigen Initialtherapie diese innerhalb des ersten Behandlungsjahres abbrechen [140]. Entsprechend ist auch der Großteil der Therapieabbrüche unter der zVT in den hier vorliegenden Studien zentralnervös bedingt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sind für die Betroffenen nicht nur sehr unangenehm, sondern darüber hinaus auch noch äußerlich sichtbar. Gerade bei derart belastenden Nebenwirkungen besteht immer das Risiko, dass Patienten ihre Therapie nicht einnehmen oder sogar unkontrolliert abbrechen, was zu Resistenzentwicklung, Verlust an Therapieoptionen und Krankheitsprogression führen kann. Umso bedeutsamer, dass EVG/COBI/FTC/TAF gerade hinsichtlich Haut-assoziierter Nebenwirkungen – besonders in der im deutschen Versorgungskontext primär relevanten Gruppe der kaukasischen Patienten – einen deutlichen Vorteil aufweist.

Ein weiterer Vorteil für EVG/COBI/FTC/TAF zeigt sich hinsichtlich der Knochenfrakturen (HLGT) in der Altersgruppe von ≥40 Jahren; möglicherweise spiegeln sich hier bereits die beschriebenen ossären Vorteile von TAF wider.

Neben den beschriebenen positiven Aspekten hinsichtlich der Verträglichkeit wurde auch ein Nachteil beobachtet: Dieser zeigte sich bei gastrointestinalen Nebenwirkungen nur in der Subgruppe der immunologisch kränkeren Patienten mit Ausgangs-CD4-Zellzahl <350 CD4-Zellen/µL; bei den immunologisch gesünderen Patienten hingegen zeigt sich kein Unterschied. Gastrointestinale Symptome gehören – insbesondere in der Anfangsphase – bei fast allen antiretroviralen Arzneimitteln zu den häufigsten Nebenwirkungen; wobei NNRTI ein insgesamt eher günstiges gastrointestinales Nebenwirkungsprofil aufweisen, Booster und

geboosterte PI hingegen häufig mit gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert sind [141]. Dabei besteht ein genereller Zusammenhang zwischen gastrointestinalen Nebenwirkungen und Immunstatus: Hill et al. konnten zeigen, dass es einen komplexen, kombinierten Effekt aus HIV-Infektion und antiretroviraler Therapie in Bezug auf die Inzidenz gastrointestinaler Symptome gibt; entsprechend gibt es klinische Daten, die zeigen, dass sich gastrointestinale Nebenwirkungen durch die Therapie einer fortgeschrittenen HIV-Infektion als Ergebnis der immunologischen Rekonstitution verbessern [142]. Möglicherweise führt also der zusätzliche gastrointestinale Einfluss der HIV-Infektion zu einem additiven Effekt von Infektion und Medikation, der bei den kränkeren Patienten unter EVG/COBI/FTC/TAF stärker ausgeprägt ist als unter dem zumindest gastrointestinal gut verträglichen EFV-basierten Regime. Im Hinblick auf die Patientenrelevanz gastrointestinaler Nebenwirkungen ist zu berücksichtigen, dass gerade Diarrhoe und Übelkeit sowohl medikamentös als auch nicht-medikamentös sehr gut handhabbar und damit nicht mehr so belastend für den Patienten sind. Dies bestätigt sich auch durch die Tatsache, dass sich hinsichtlich der nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüche ein durchgängiger Unterschied zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF zeigt, der über die Zeit sogar deutlicher wird.

Ein statistischer Unterschied zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF zeigte sich zwar auch hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse – dies ist allerdings sowohl im Hinblick auf den tatsächlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation als auch hinsichtlich der klinischen und damit tatsächlichen Patientenrelevanz differenziert zu beurteilen:

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bis Woche 48 bei insgesamt 80 (8,2%) der 978 Patienten unter EVG/COBI/FTC/TAF und 25 (6,7%) der 375 Patienten unter EFV/FTC/TDF auf. Von diesen Ereignissen wurden lediglich drei Ereignisse unter EVG/COBI/FTC/TAF (0,3%), respektive sieben Ereignisse (1,9%) unter EFV/FTC/TDF von den Prüfärzten als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt – ein statistisch signifikanter Unterschied bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit möglichem Kausalzusammenhang zwischen den Armen besteht nicht.

Die Detail-Analyse zeigt, dass sich die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in den vorgelegten EVG/COBI/FTC/TAF-Studien aus insgesamt über 90 verschiedenen Symptomen aus vollkommen unterschiedlichen SOC zusammensetzen: Bei 37 Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in Studie G292-0104 zeigten sich 36 verschiedene Symptome, bei 33 Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis in Studie G292-0111 wurden 43 unterschiedliche Symptome erfasst, und für die zehn Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in Studie G292-0102 wurden rund 20 verschiedene Symptome gelistet. Bezogen auf die EVG/COBI/FTC/TAF-Gesamtpopulation von 978 Patienten waren die häufigsten Diagnosen mit jeweils insgesamt lediglich vier Patienten (0,4%) eine Appendizitis, respektive Depression; eine Depression war im Übrigen zudem das einzige Ereignis, das überhaupt in allen drei Studien auftrat. Es gab kein einziges weiteres Symptom, das bei mehr als drei der insgesamt 978 Patienten (entsprechend 0,3%) verzeichnet wurde. Vollkommen unabhängig von der Prüfarzt-Beurteilung erscheint ein tatsächlicher Zusammenhang mit der Studienmedikation hier allein

aufgrund der Vielzahl und Heterogenität der Symptome extrem unwahrscheinlich. Dabei unterscheiden sich sogar die beiden quasi identischen Zwillingsstudien G292-0104 und -0111 hinsichtlich der Art der aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erheblich voneinander: Trotz der Vielzahl der jeweils erfassten Nebenwirkungssymptome traten lediglich sechs dieser Symptome tatsächlich in beiden Studien auf. Auch die Überschneidungen zwischen den Studien G292-0104, respektive -0111 und Studie G292-0102 sind marginal: So traten lediglich fünf Symptome in den Studien G292-0102 und G292-0104, und nur zwei Symptome sowohl in der G292-0102 als auch in der G292-0111 auf. Dies bestätigt sich in der Analyse der Daten aus den Studien G292-0104 und -0111 zu Woche 96: Auch hier zeigt sich eine diffuse Verteilung der Diagnosen, die einen tatsächlichen Zusammenhang mit der Prüfmedikation deutlich in Frage stellen. So setzen sich die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus insgesamt rund 100 verschiedenen Symptomen aus verschiedenen SOC zusammen: Die – mit Abstand – häufigste Diagnose war dabei mit insgesamt lediglich neun Patienten (1,0%) eine Appendizitis; es gab kein einziges weiteres Symptom, das bei mehr als fünf der insgesamt 866 Patienten (0,6%) auftrat. Die Überschneidung zwischen den im Grunde identischen Studien liegt trotz der Vielzahl der jeweils aufgetretenen Symptome nach wie vor bei nur mehr 14 der insgesamt rund 100 aufgetretenen Symptome; diese waren zudem vielfach unspezifisch (Kopfschmerzen, Atemnot, Staphylokokken-Infektion, Entzündung der oberen Rachenwege).

Dies bestätigt nochmals deutlich, dass ein tatsächlicher Zusammenhang der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit EVG/COBI/FTC/TAF im Grunde ausgeschlossen werden kann, und das statistisch signifikante Ergebnis hier mit allergrößter Wahrscheinlichkeit einen Zufallsbefund darstellt. Hinzu kommt, dass die hier aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aufgrund der insignifikanten Inzidenz der jeweiligen Einzelsymptome auch im klinischen Versorgungskontext im Grunde irrelevant sind. Hervorzuheben ist an dieser Stelle zudem, dass sich hinsichtlich der nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüche ein statistisch signifikanter Vorteil für EVG/COBI/FTC/TAF zeigt – auch dies bestätigt die fehlende Patientenrelevanz des gefundenen statistischen Unterschiedes. Medizinisch plausibel kann für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse also trotz des statistischen Unterschieds zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF kein Schaden abgeleitet werden.

Ableitung eines Gesamt-Zusatznutzens

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl im Hinblick auf die Morbidität als auch hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils deutliche Vorteile für EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zVT.

Gerade im Hinblick auf die beiden wichtigsten Ziele einer antiretroviralen Therapie – virologische Suppression und immunologische Rekonstitution – weist EVG/COBI/FTC/TAF direkte patientenrelevante Vorteile auf: So zeigt sich sowohl im Hinblick auf das virologische als auch hinsichtlich des immunologischen Ansprechen eine statistisch signifikante

Überlegenheit, und damit eine nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zVT. Nicht nur ein statistisch signifikanter Unterschied, sondern auch klinische Relevanz hinsichtlich des immunologischen Ansprechens zeigte sich dabei – zu dem für diesen Parameter besonders relevanten frühen Zeitpunkt – in der Subgruppe der Patienten mit Ausgangs-CD4-Zellzahl >350 Zellen/µL, und damit einer Patientengruppe, die bereits jetzt den größten Teil der Neueinstellungen ausmacht und im deutschen Versorgungskontext daher besonders bedeutsam ist.

Die Verbesserung des Verträglichkeitsprofils zeigt sich insbesondere im Hinblick auf nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche – besonders in der Patientenpopulation mit Ausgangs-CD4-Zellzahl ≥350 Zellen/µL, einer im deutschen Versorgungskontext besonders relevanten Subgruppe –; des Weiteren bei den besonders patientenrelevanten zentralnervösen und dermatologischen Symptomen. Dem einzigen Nachteil der etwas höheren Inzidenz gastrointestinaler Ereignisse bei den immunologisch kränkeren Patienten mit Ausgangs-CD4-Zellzahl <350 Zellen/µL steht die geringere Frakturrate bei Patienten im Alter von über 40 Jahren gegenüber.

Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF ergaben sich zwar im Hinblick auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, allerdings zeigt sich keinerlei Kausalzusammenhang und die Ergebnisse sind höchstwahrscheinlich statistische Zufallsbefunde: So wurden im Hinblick auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in drei Studien bei rund 80 Patienten nahezu 90 verschiedene Symptome ohne jede Häufung – das häufigste Symptom trat bei gerade mal vier der Patienten auf – diagnostiziert; dabei zeigte sich sogar bei den im Grunde identischen Zwillingsstudien G292-0104 und G292-0111 keinerlei relevante Überschneidung der Diagnosen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Entsprechend ergibt sich bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die vom Prüfarzt als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurden, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Medizinisch plausibel kann aufgrund des fehlenden Kausalzusammenhangs also für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse kein Nachteil abgeleitet werden.

In der Gesamtschau ist für die Population der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten ein **geringer Zusatznutzen** abzuleiten; da ein adjustierter indirekter Vergleich mit fünf hochwertigen RCT und einer sehr großen Patientenzahl eingeschlossen wurden, die zudem hinsichtlich der relevanten Aspekte (u. a. Design, Population, Endpunktoperationalisierung) nahezu identisch sind, vorliegt, ist dieser als **Beleg** einzustufen.

Tabelle 4-245: Abwägung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten

Zusatznutzen durch EVG/C/F/TAF im Vergleich zu EFV/F/TDF	**Geringerer Nutzen durch EVG/C/F/TAF im Vergleich zu EFV/F/TDF**
Wirksamkeit	
• **Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)** Kaukasisch: Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN Nicht-kaukasisch: Hinweis auf beträchtlichen ZN ≤100.000 Kopien/mL: Hinweis auf beträchtlichen ZN >100.000 Kopien/mL: Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN • **Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)** >350 Zellen/µL: Anhaltspunkt für geringen ZN	
Sicherheit	
• **Therapieabbrüche aufgrund UE** >350 Zellen/µL: Beleg für beträchtlichen ZN ≤350 Zellen/µL: Anhaltspunkt für geringen ZN • **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** Gesamt: Beleg für geringen ZN • **Psychiatrische Erkrankungen (SOC)** Gesamt: Beleg für beträchtlichen ZN • **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)** Kaukasisch: Beleg für geringen ZN Nicht-kaukasisch: Hinweis auf geringen ZN • **Knochenfrakturen (HLGT)** ≥40 Jahre: Hinweis auf geringen ZN	• **Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)** ≤350 Zellen/µL: Beleg für geringeren Nutzen (Ausmaß: gering)

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, HLGT=High Level Group Term, SF-SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschte Ereignisse, ZN=Zusatznutzen

ANTIRETROVIRAL VORBEHANDELTE ERWACHSENE PATIENTEN

Die zVT bei **antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten** ist eine individuelle antiretrovirale Therapie. Dazu wurde eine RCT mit dem zbAM eingeschlossen, in der EVG/COBI/FTC/TAF direkt mit der zVT, der individuellen antiretroviralen Therapie, bei Patienten ohne Umstellungsindikation operationalisiert als Fortführung der bestehenden Therapie, verglichen wurde.

In der Fragestellung zu **antiretroviral vorbehandelten erwachsenen** Patienten wurden folgende Endpunkte eingeschlossen:

- Wirksamkeit
  - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
  - SF-36
  - EQ-5D
- Unerwünschte Ereignisse:
  - Mortalität
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
  - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
  - Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
  - Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
  - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)
  - Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)
  - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
    - insbesondere Nierenversagen und –funktionseinschränkungen (HLT)
  - Augenerkrankungen (SOC)
  - Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)
  - Osteopenie (PT)
  - Osteoporose (PT)
  - Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

- Hospitalisierungen, ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems bzw. ungeplante Besuche beim Spezialisten anhand des Health Utilization Assessments

Ableitung des Zusatznutzens für antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten im Vergleich EVG/COBI/FTC/TAF vs. individuelle antiretrovirale Therapie auf Endpunktebene

Im Folgenden werden die Ergebnisse auf Endpunktebene und die als fazitrelevant eingestuften Hinweise beziehungsweise Belege auf Effektmodifikation zunächst dargestellt (Tabelle 4-246) und dann beschrieben.

Tabelle 4-246: Ausmaß des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten auf Endpunktebene

Endpunkt	**OR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)**	**Endpunktkategorie/ Population für die Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen**
Mortalität		
Mortalität	Gesamtpopulation: POR: 4,48 [0,56; 36,00], p=0,1580	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Morbidität		
Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)	Gesamtpopulation: OR: 2,57 [1,52; 4,32], p=0,0004 *Interaktionstest: p=0,1363* USA: OR: 1,90 [0,99; 3,64], p=0,0542 ex-USA: OR: 4,46 [1,78; 11,18], p=0,0014	Endpunktkategorie: Schwere/ Schwerwiegende Symptome/ Nebenwirkungen USA Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt ex-USA Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)	LOCF-Imputation: Gesamtpopulation: MD: 11,00 [-6,61; 28,61], p=0,2209 Observed-Auswertung: Gesamtpopulation: MD: 11,00 [-6,88; 28,88], p=0,2278	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar

Endpunkt	**OR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)**	**Endpunktkategorie/ Population für die Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EQ-5D	<u>Responderanalyse:</u> Gesamtpopulation: • Verbesserung: OR: 1,08 [0,79; 1,47], p=0,6328 • Keine Veränderung: OR: 1,16 [0,92; 1,46], p=0,2155 • Verschlechterung: OR: 0,77 [0,59; 1,01], p=0,0589 <u>Veränderung des EQ-5D-3L Index-Score ab Baseline:</u> Gesamtpopulation: MD: 0,02 [0,00; 0,03], p=0,0945 <u>Veränderung der EQ-5D-3L VAS ab Baseline:</u> Gesamtpopulation: MD: -0,80 [-2,46; 0,86], p=0,3445	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
SF-36	<u>PCS:</u> Gesamtpopulation: MD: 0,00 [-0,74; 0,74], p=1,0000 <u>MCS:</u> Gesamtpopulation: MD: 1,50 [0,45; 2,55], p=0,0049 SMD: 0,16 [0,05; 0,28] <u>Körperliche Funktionsfähigkeit:</u> Gesamtpopulation: MD: -0,20 [-2,26; 1,86], p=0,8487 <u>Körperliche Schmerzen:</u> Gesamtpopulation: MD: 1,20 [-1,15; 3,55], p=0,3176 <u>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung:</u> Gesamtpopulation: MD: 1,30 [-0,41; 3,01], p=0,1351	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar

Endpunkt	**OR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)**	**Endpunktkategorie/ Population für die Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen**
	<u>Körperliche Rollenfunktion:</u> Gesamtpopulation: MD: 0,30 [-2,13; 2,73], p=0,8087 <u>Emotionale Rollenfunktion:</u> Gesamtpopulation: MD: 2,00 [-0,39; 4,39], p=0,1007 <u>Soziale Funktionsfähigkeit:</u> Gesamtpopulation: MD: 2,00 [-0,37; 4,37], p=0,0987 <u>Psychisches Wohlbefinden:</u> Gesamtpopulation: MD: 1,90 [0,10; 3,70], p=0,0389 SMD: 0,12 [0,01; 0,23] <u>Vitalität:</u> Gesamtpopulation: MD: 3,10 [1,12; 5,08], p=0,0021 SMD: 0,18 [0,07; 0,30]	
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate UE	<u>Gesamtpopulation:</u> OR: 1,24 [0,91; 1,68], p=0,1736	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
SUE	<u>Gesamtpopulation:</u> OR: 0,92 [0,60; 1,41], p=0,6948	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
UE Grad 3-4	<u>Gesamtpopulation:</u> OR: 0,75 [0,52; 1,08], p=0,1218 *Interaktionstest: p=0,0949* Kaukasisch: OR: 0,61 [0,39; 0,94], p=0,0244 Nicht-kaukasisch: OR: 1,19 [0,61; 2,31], p=0,6036	Endpunktkategorie: schwere/ schwerwiegende Symptome/ Nebenwirkungen <u>Kaukasisch</u> Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Endpunkt	**OR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)**	**Endpunktkategorie/ Population für die Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen**
Therapieabbrüche aufgrund UE	Gesamtpopulation: POR: 0,33 [0,13; 0,84], p=0,0191	Endpunktkategorie: schwere/ schwerwiegende Symptome/ Nebenwirkungen Gesamtpopulation Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	Gesamtpopulation: OR: 1,82 [1,33; 2,49], p=0,0002 *Interaktionstest: p=0,0498* Männlich: OR: 2,06 [1,46; 2,90], p<0,0001 Weiblich: OR: 0,86 [0,39; 1,92], p=0,7126	Endpunktkategorie: nicht-schwere/ nicht-schwerwiegende Symptome/ Nebenwirkungen Männlich Geringerer Nutzen (Ausmaß: gering) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	Gesamtpopulation: OR: 0,82 [0,62; 1,09], p=0,1733	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	Gesamtpopulation: OR: 1,12 [0,83; 1,51], p=0,4488	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)	Gesamtpopulation: OR: 1,21 [0,95; 1,54], p=0,1215 *Interaktionstest: p=0,013* Männlich: OR: 1,35 [1,04; 1,74], p=0,0227 Weiblich: OR: 0,52 [0,26; 1,06], p=0,0703	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar[a]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	Gesamtpopulation: OR: 1,04 [0,68; 1,59], p=0,8501	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)	Gesamtpopulation: POR: 0,74 [0,20; 2,75], p=0,6478	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Augenerkrankungen (SOC)	Gesamtpopulation: OR: 1,29 [0,80; 2,08], p=0,2901	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)	Gesamtpopulation: OR: 1,25 [0,55; 2,86], p=0,5988	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar

Endpunkt	**OR [95%-KI], p-Wert (bzw. POR) oder MD [95%-KI], p-Wert (bzw. SMD)**	**Endpunktkategorie/ Population für die Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen oder des geringeren Nutzen**
Osteopenie (PT)	Gesamtpopulation: OR: 1,28 [0,77; 2,13], p=0,3349	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Osteoporose (PT)	Gesamtpopulation: OR: 0,85 [0,44; 1,66], p=0,6310	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Health Utilization Assessment	Hospitalisierungen: Gesamtpopulation: OR: 1,14 [0,81; 1,60], p=0,4543 Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems: Gesamtpopulation: OR: 1,22 [0,96; 1,55], p=0,0970 Ungeplante Besuche beim Spezialisten: Gesamtpopulation: OR: 0,99 [0,75; 1,31], p=0,9501	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar

[a] Zwar besteht formal ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von EVG/C/F/TAF in der Subgruppe der männlichen Patienten. In Anbetracht der Tatsache, dass gerade gastrointestinale Nebenwirkungen generell bei fast allen antiretroviralen Arzneimitteln zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören, sowie im Hinblick auf die Art und den Schweregrad der gastrointestinalen Ereignisse sowie den nur marginalen Unterschied bei einzelnen, teils gegenläufigen Symptomen wird die tatsächliche klinische Relevanz dieses Ergebnisses als sehr gering eingeschätzt und es wird kein Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet.

C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EQ-5D-3L=EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, HLGT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, KI=Konfidenzintervall, LOCF=Last Observation Carried Forward, MCS=Mentaler Summenscore, MD=Mittelwertdifferenz, OR=Odds Ratio, PCS=Körperlicher Summenscore, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, TAF=Tenofoviralafenamid, UE=unerwünschte Ereignisse, VAS=Visuelle Analogskala

Mortalität

Mortalität

Hinsichtlich der Mortalität besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 4,48 [0,56; 36,00], p=0,1580).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Morbidität

Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

In der Gesamtpopulation zeigte sich hinsichtlich des virologischen Ansprechens ein statistisch signifikanter Vorteil von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu SBR (OR [95%-KI]: 2,57

[1,52; 4,32], p=0,0004). Zu Woche 48 konnte sowohl die Nichtunterlegenheit zur 12%-Grenze als auch die Überlegenheit von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber SBR gezeigt werden (RD [95%-KI] in %: 4,1 [1,6; 6,7]).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region (p=0,1363). Dabei zeigte sich in beiden Subgruppen ein Effektschätzer, der für Patienten aus den USA (OR [95%-KI]: 1,90 [0,99; 3,64], p=0,0542) einem numerischen und für Patienten aus ex-USA (OR [95%-KI]: 4,46 [1,78; 11,18], p=0,0014) einem statistisch signifikanten Vorteil für EVG/COBI/FTC/TAF hinsichtlich des virologischen Ansprechens entspricht.

Insgesamt kann hier somit für EVG/COBI/FTC/TAF ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten aus ex-USA und ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Patienten aus USA abgeleitet werden.

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Hinsichtlich der Veränderung der CD4-Zellzahl bestehen unter Verwendung der LOCF-Imputation (MD [95%-KI]: 11,00 [-6,61; 28,61], p=0,2209) und Observed-Auswertung (MD [95%-KI]: 11,00 [-6,88; 28,88], p=0,2278) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EQ-5D-3L

In der Responderanalyse zum EQ-5D besteht hinsichtlich der klinisch relevanten Verbesserung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,08 [0,79; 1,47], p=0,6328). Auch hinsichtlich der klinisch relevanten Verschlechterung (OR [95%-KI]: 0,77 [0,59; 1,01], p=0,0589) und dem Anteil Patienten, die keine klinisch relevante Veränderung aufwies, besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,16 [0,92; 1,46], p=0,2155).

Auch die Behandlungsvergleiche zu der Veränderung des EQ-5D-3L Index-Score (MD [95%-KI]: 0,02 [0,00; 0,03], p=0,0945) und der Veränderung der EQ-5D VAS (MD [95%-KI]: -0,80 [-2,46; 0,86], p=0,3445) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

SF-36

Hinsichtlich des Summenscore PCS besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,00 [-0,74; 0,74], p=1,0000). Allerdings zeigte sich unter EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu SBR eine signifikant höhere Zunahme des MCS-Score (MD [95%-KI]: 1,50 [0,45; 2,55], p=0,0049). Da jedoch die Untergrenze des 95%-KI für die SMD nicht über 0,20 (SMD [95%-KI]: 0,16 [0,05; 0,28]) liegt, kann der

Unterschied nicht als klinisch relevant angesehen werden. Unter den Subskalen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF hinsichtlich des psychischen Wohlbefindens (MD [95%-KI]: 1,90 [0,10; 3,70], p=0,0389) und der Vitalität (MD [95%-KI]: 3,10 [1,12; 5,08], p=0,0021). Allerdings zeigte sich auch hier, dass die Unterschiede jeweils nicht klinisch relevant sind.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,24 [0,91; 1,68], p=0,1736).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,92 [0,60; 1,41], p=0,6948).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse Grad 3-4 besteht in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,75 [0,52; 1,08], p=0,1218). Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0949). Hier kann in der Gruppe der kaukasischen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF beobachtet werden (OR [95%-KI]: 0,61 [0,39; 0,94], p=0,0244).

Es besteht somit ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** durch EVG/COBI/FTC/TAF bei kaukasischen Patienten.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Bis Woche 48 brach, bezogen auf die Gesamtpopulation, im EVG/COBI/FTC/TAF-Arm im Vergleich zum SBR-Arm ein statistisch signifikant geringerer Anteil an Patienten die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse vorzeitig ab (POR [95%-KI]: 0,33 [0,13; 0,84], p=0,0191).

Es besteht somit in der Gesamtpopulation ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** durch EVG/COBI/FTC/TAF.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Es besteht hinsichtlich Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF

(OR [95%-KI]: 1,82 [1,33; 2,49], p=0,0002). Hier liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch Geschlecht vor (p=0,0498) vor. In der Gruppe der männlichen Patienten besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 2,06 [1,46; 2,90], p<0,0001).

Der Unterschied bei den Erkrankungen des Nervensystems begründet sich ausschließlich auf den unter EVG/COBI/FTC/TAF häufiger auftretenden Kopfschmerzen und nicht auf Schwindel oder Benommenheit. Gerade bei Kopfschmerzen handelt es sich um eine ebenso unspezifische wie häufige Nebenwirkung, die unter fast allen antiretroviralen Arzneimitteln gelistet ist. Hinzu kommt die Tatsache, dass unerwünschte Ereignisse nach dem Beginn einer neuen Therapie regelhaft gehäuft in einer anfänglichen Gewöhnungsphase auftreten. Vor diesem Hintergrund wird die klinische Relevanz dieses Ergebnisses als eher gering eingeschätzt.

Insgesamt besteht hier für männliche Patienten ein **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen geringen Ausmaßes** durch EVG/COBI/FTC/TAF.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen (SOC) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,82 [0,62; 1,09], p=0,1733).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Hinsichtlich Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,12 [0,83; 1,51], p=0,4488).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)

Es besteht hinsichtlich gastrointestinaler Erkrankungen (SOC) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,21 [0,95; 1,54], p=0,1215). Allerdings liegt hier ein Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht vor (p=0,013). Dabei zeigt sich in der Gruppe der männlichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF (OR [95%-KI]: 1,35 [1,04; 1,74], p=0,0227).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen, die insbesondere in der Anfangsphase unter fast allen antiretroviralen Arzneimitteln auftreten können. Im hier vorliegenden Fall zeigen sich lediglich marginale Unterschiede in einzelnen Symptomen – primär Flatulenz, Diarrhoe, Obstipation und Übelkeit – die in ihrer Gesamtheit zu einem statistisch signifikanten Unterschied führen. Hinzu kommt, dass die Effekte teils gegenläufig (Diarrhoe und Obstipation) sind, sodass davon auszugehen ist, dass hier kein einheitlicher und damit spezifischer Effekt der Medikation vorliegt. Ebenfalls zu

berücksichtigen ist, dass gerade die in der Anfangsphase einer neuen Therapie auftretenden Nebenwirkungen in den meisten Fällen mild und transient sind, was im vorliegenden Fall auch dadurch bestätigt wird, dass die Nebenwirkungen nicht zu einer höheren Rate an Therapieabbrüchen geführt haben – ganz im Gegenteil zeigen sich im Hinblick auf die Therapieabbruch-Rate sogar Vorteile für EVG/COBI/FTC/TAF.

In Anbetracht der Tatsache, dass gerade gastrointestinale Nebenwirkungen generell bei fast allen antiretroviralen Arzneimitteln zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören sowie im Hinblick auf die Art und den Schweregrad der gastrointestinalen Ereignisse und den nur marginalen Unterschied bei einzelnen, teils gegenläufigen Symptomen, wird die tatsächliche klinische Relevanz dieses Ergebnisses als sehr gering eingeschätzt.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Es zeigte sich hinsichtlich Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (SOC) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,04 [0,68; 1,59], p=0,8501).

Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)

Hinsichtlich Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,74 [0,20; 2,75], p=0,6478).

Es wird insgesamt **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Augenerkrankungen (SOC)

Es besteht hinsichtlich Augenerkrankungen (SOC) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,29 [0,80; 2,08], p=0,2901).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Hinsichtlich Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,25 [0,55; 2,86], p=0,5988).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Osteopenie (PT)

Hinsichtlich Osteopenie (PT) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,28 [0,77; 2,13], p=0,3349).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Osteoporose (PT)

Hinsichtlich Osteoporose (PT) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,85 [0,44; 1,66], p=0,6310).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Health Utilization Assessment

Der Vergleich des Anteils an Patienten, die zwischen Baseline und Woche 48 mindestens eine Hospitalisierung (OR [95%-KI]: 1,14 [0,81; 1,60], p=0,4543), einen ungeplanten Arztbesuch aufgrund eines gesundheitlichen Problems (OR [95%-KI]: 1,22 [0,96; 1,55], p=0,0970) bzw. einen ungeplanten Besuch beim Spezialisten (OR [95%-KI]: 0,99 [0,75; 1,31], p=0,9501) aufwiesen, war in keinem der Fälle statistisch signifikant.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten

Auch für vorbehandelte Patienten gilt das Leitlinien-definierte „Ziel der antiretroviralen Therapie (ART) ist es, durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren.“ Sowohl die virologische als auch immunologische Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie sind somit Grundvoraussetzung für das Erreichen des elementaren Therapieziels, und entsprechend hoch ist die Bedeutung dieser beiden Parameter. Ebenfalls Leitlinien-gemäß ist „dabei die zuverlässige Einnahme der Medikation wesentlich für den Therapieerfolg“. Da Nebenwirkungen – insbesondere Nebenwirkungen, die den HIV-Infizierten hinsichtlich seiner Lebensqualität maßgeblich beeinträchtigen – einen erheblichen Einfluss auf diese dringend notwendige lebenslang zuverlässige Einnahme (und damit auch auf das Risiko von Resistenzen und virologischem Versagen) haben, ist eine Minimierung der Nebenwirkungen einer antiretroviralen Therapie von besonderer Bedeutung für die Erreichung der Therapieziele und den dauerhaften Therapieerfolg.

Die zVT für vorbehandelte Patienten ist eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit von Vortherapie und Umstellungsindikation. Diese ist bei Patienten mit Umstellungsindikation zu operationalisieren als Wechsel auf eine individuelle antiretrovirale Therapie, respektive zumindest das Angebot einer Wechseloption; für Patienten ohne Umstellungsindikation wird die individuelle antiretrovirale Therapie operationalisiert als Fortführung der bestehenden Therapie. In der für den Nachweis des Zusatznutzens eingeschlossenen Studie wurden Patienten, die bisher mit EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF oder ATV/Booster+FTC/TDF behandelt wurden, auf einen Wechsel zu EVG/COBI/FTC/TAF oder die Fortführung ihrer bestehenden Therapie randomisiert. Generell ist dieses Studiendesign im Hinblick auf Untersuchungen zur Umstellung

supprimierter Patienten üblich und orientiert sich primär an der Grundvoraussetzung für die Umstellung supprimierter Patienten in der klinischen Praxis, nämlich der Sicherstellung der virologischen Suppression im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie. Inwieweit diese Studie nutzenbewertungsrelevant ist, ergibt sich aus der Fragestellung, ob bei den eingeschlossenen Patienten eine Umstellungsindikation, insbesondere aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen, vorlag. Maßgeblich für die Bewertung ist der Zeitpunkt des Einschlusses, also das Screening: Zum einen stellt das Screening rein formal den Beginn der Studie hinsichtlich des Patienteneinschlusses dar, zum anderen werden die Patienten zu diesem Zeitpunkt auf ihre Eignung für die Studie überprüft und entsprechend ihrer Eignung ein- oder ausgeschlossen. Bei einer Studie, in der im Vergleichsarm die Fortführung der bestehenden Therapie über mindestens 96 Wochen gefordert ist, ist davon auszugehen, dass die Patienten, die eine Umstellungsindikation aufweisen, nicht in diese Studie eingeschlossen werden – dies wäre sowohl medizinisch fragwürdig als auch ethisch nicht vertretbar. Dessen ungeachtet wurden zur umfassenden Bewertung potentiell vorliegender Umstellungsindikationen auch Baseline-Daten ergänzend betrachtet und gegebenenfalls berücksichtigt. Da alle Patienten bei Einschluss in die Studie virologisch supprimiert waren, lässt sich eine virologische Umstellungsindikation ausschließen. Hinsichtlich des Vorliegens von Nebenwirkungen zeigte sich zwar bei einem bestimmten Anteil an Patienten, dass sie zu Baseline EFV-assoziierte Nebenwirkungen aufwiesen, jedoch lag dieser Anteil deutlich unter 20% (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1); andere potentielle Umstellungsindikationen lagen nicht vor. Da in diese Studie somit deutlich mehrheitlich (>80%) Patienten ohne Umstellungsindikation eingeschlossen wurden, ist die Operationalisierung der individuellen antiretroviralen Therapie die Fortführung der bestehenden Therapie – die Studie ist somit als nutzenbewertungsrelevant einzustufen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde anhand von patientenrelevanten und validen Endpunkten gezeigt, dass EVG/COBI/FTC/TAF auch bei vorbehandelten Patienten gerade im Hinblick auf eines der beiden wichtigsten Ziele einer antiretroviralen Therapie – virologische Suppression – direkte patientenrelevante Vorteile aufweist: So zeigt sich im Hinblick auf das virologische Ansprechen als primärem Endpunkt und validem Surrogat für die Morbidität eine deutliche, statistisch signifikante Überlegenheit und damit eine nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zVT. Der Vorteil von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber SBR zeigte sich insbesondere in der Gruppe ex-USA; da gerade in dieser Gruppe hauptsächlich Zentren aus europäischen Ländern eingeschlossen wurden (44 von 77), besteht in der primär für den deutschen Versorgungskontext relevanten Subgruppe ein Zusatznutzen für EVG/COBI/FTC/TAF. Da zudem in beiden Subgruppen ein numerischer Vorteil von EVG/COBI/FTC/TAF hinsichtlich des virologischen Ansprechens besteht, kann von einer eher untergeordneten Relevanz dieser Effektmodifikation ausgegangen werden. Hinsichtlich der immunologischen Wirksamkeit ist EVG/COBI/FTC/TAF in dieser „immunologisch gesunden“ Studienpopulation im Vergleich zu SBR nicht unterlegen.

Wie bereits ausgeführt, sind Nebenwirkungen nicht nur direkt patientenrelevant, sondern stellen in der antiretroviralen Therapie durch ihren Einfluss auf die Adhärenz auch die Basis

für den virologischen und immunologischen Therapieerfolg dar. In diesem Zusammenhang ist die Therapieabbruchrate ein besonders wichtiger Indikator für die Verträglichkeit einer Therapie. Dieser Parameter ist auch vor dem Hintergrund relevant, dass der langfristige Verbleib auf einem Regime zum einen die für einen Therapiewechsel wichtige Varianz an Behandlungsoptionen erhält und zum anderen mit Dauer der viralen Suppression die Wahrscheinlichkeit für einen virologischen Rebound sinkt. Bei der Bewertung des Verträglichkeitsprofils sind dabei grundsätzlich sowohl ein Selektions- als auch ein Reporting Bias zu berücksichtigen, die sich eigentlich zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF auswirken sollten:

- Selektions-Bias: Bei Einschluss in die Studie G292-0109 waren die Patienten virologisch supprimiert und durchschnittlich 2,5 Jahre unverändert mit ihrem bisher ersten antiretroviralen Regime vorbehandelt. Damit muss bei den hier eingeschlossenen Patienten nicht nur davon ausgegangen werden, dass die Therapie virologisch und immunologisch gut wirksam war, sondern auch, dass die Therapie grundsätzlich gut vertragen wurde, da Patienten mit Nebenwirkungen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit bereits umgestellt wurden. Unerwünschte Ereignisse treten jedoch eigentlich gerade nach dem Beginn einer neuen Therapie, hier EVG/COBI/FTC/TAF, in einer anfänglichen Gewöhnungsphase regelhaft gehäuft auf. Entsprechend konstatiert die EMA im EPAR zu FTC/RPV/TDF wie folgt: “It is recognised that there is an inherent bias in the design of any switch study (against the switch group) in virologically suppressed patients, because such studies select for enrolment those subjects who have been tolerating their baseline regimen” [143]. Dieser Bias wurde für andere Studien ähnlichen Designs bereits beschrieben – hier für die SWIFT-Studie zur Umstellung von 3TC/ABC auf FTC/TDF (jeweils in Kombination mit PI/r): “This finding is not unexpected as previous studies demonstrate an increase in certain adverse events when stable subjects are switched to a new therapy” [144].
- Reporting Bias: Die Studie wurde in einem offenen Design durchgeführt, das heißt, es war den Patienten bekannt, ob sie eine neue, ihnen unbekannte Therapie oder weiterhin die ursprüngliche, ihnen bekannte Therapie einnehmen. Da sich Patienten unter einer neuen Therapie naturgemäß deutlich intensiver und auch kritischer beobachten, liegt ein Reporting Bias hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse zuungunsten der neuen Medikation, hier EVG/COBI/FTC/TAF, vor.

Vor diesem Hintergrund wäre zu erwarten, dass die Umstellung von einer lange gewohnten und gut verträglichen auf eine neue Therapie zu einer deutlich höheren Rate an – wenn auch nur milden und transienten – Nebenwirkungen führt. Umso bemerkenswerter ist, dass sich in dieser für EVG/COBI/FTC/TAF eigentlich ungünstigen Konstellation dennoch deutliche Vorteile im Hinblick auf die Verträglichkeit zeigen: So ist EVG/COBI/FTC/TAF der SBR hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse statistisch signifikant überlegen. Ein weiterer Vorteil besteht im Hinblick auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse Grad 3-4 bei kaukasischen Patienten: In dieser im deutschen Versorgungskontext besonders relevanten Population konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit

EVG/COBI/FTC/TAF zu signifikant weniger schweren unerwünschten Ereignissen führt als die Fortführung der bestehenden Therapie.

Nachteile der Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF zeigten sich lediglich hinsichtlich der Erkrankungen des Nervensystems (SOC) und gastrointestinalen Erkrankungen (SOC), und dies jeweils nur in der Subgruppe der männlichen Patienten. Dabei begründet sich der Unterschied bei den Erkrankungen des Nervensystems ausschließlich durch die unter EVG/COBI/FTC/TAF häufigeren, unspezifischen Kopfschmerzen, und nicht durch unter EFV häufig auftretende andere zentralnervöse Symptome wie Schwindel oder Benommenheit. Gastrointestinale Symptome gehören insbesondere auch in der Anfangsphase bei fast allen antiretroviralen Arzneimitteln zu den häufigsten Nebenwirkungen. In der vorgelegten Studie zeigten sich teils marginale Unterschiede in einzelnen Symptomen – primär Flatulenz, Diarrhoe, Obstipation und Übelkeit – die in ihrer Gesamtheit zu einem statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF führen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Effekte diffus und teils gegenläufig (Diarrhoe und Obstipation) sind, sodass davon auszugehen ist, dass hier kein einheitlicher und damit spezifischer Effekt der Medikation vorliegt. Hinzu kommt, dass gerade die in der Anfangsphase einer Therapie auftretenden Nebenwirkungen in den meisten Fällen mild und transient sind, was im vorliegenden Fall noch dadurch bestätigt wird, dass die Nebenwirkungen nicht zu einer höheren Rate an Therapieabbrüchen geführt haben – ganz im Gegenteil zeigen sich im Hinblick auf die Therapieabbruch-Rate sogar Vorteile für EVG/COBI/FTC/TAF. Vor dem Hintergrund der Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen, insbesondere aber im Hinblick auf Art und Schweregrad der jeweiligen Ereignisse sowie die nur marginalen Unterschiede bei einzelnen, teils noch gegenläufigen Symptomen, wird die tatsächliche klinische Relevanz dieses Ergebnisses als sehr gering eingeschätzt.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des SF-36 und des EQ-5D, zeigt sich kein Unterschied zwischen einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF und SBR.

Ableitung eines Gesamt-Zusatznutzens

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl im Hinblick auf die Morbidität als auch hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils deutliche Vorteile bei nur wenigen Nachteilen für EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zVT.

Grundsätzlich muss dem virologischen Ansprechen als einem Hauptziel einer antiretroviralen Therapie im Allgemeinen und bei der Umstellung supprimierter Patienten im Besonderen das größte Gewicht beigemessen werden: Hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil für EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur individuellen antiretroviralen Therapie in der Gesamtpopulation.

Stellt man die Vorteile den Nachteilen gegenüber, so ergibt sich ein klares Bild zugunsten von EVG/COBI/FTC/TAF: Trotz der eigentlich deutlich ungünstigen Basis-Konstellation

hinsichtlich der beschriebenen Bias zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF zeigen sich Vorteile für EVG/COBI/FTC/TAF sowohl bei Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen als auch bei unerwünschten Ereignissen Grad 3-4 bei kaukasischen Patienten. Dem gegenüber zeigen sich Nachteile bei Erkrankungen des Nervensystems – hauptsächlich bedingt durch Kopfschmerzen - in der Subgruppe der Männer; diese sind möglicherweise der Umstellung auf eine neue Therapie allgemein und nicht zwingend EVG/COBI/FTC/TAF geschuldet und haben zudem nicht zu häufigeren Therapieabbrüchen geführt. Insgesamt kann also festgestellt werden, dass Kopfschmerzen unter EVG/COBI/FTC/TAF zwar häufiger auftraten, die Behandlung jedoch insgesamt dennoch verträglicher war, da sie zu statistisch signifikant weniger Fällen von Therapieabbrüchen und unerwünschten Ereignissen Grad 3-4 führte.

Insgesamt wird hier somit für antiretroviral vorbehandelte Patienten ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet. Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass es keinen fazitrelevanten Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Art der Vortherapie gab: Da diese mit einem INI-basierten, einem NNRTI-basierten und einem PI-basiertes Regime Kombinationspartner aus drei unterschiedlichen Klassen umfassten, sind die Ergebnisse auf die vorbehandelte Patientenpopulation breit übertragbar.

Tabelle 4-247: Abwägung des Zusatznutzen und geringeren Nutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu SBR bei antiretroviral vorbehandelten Patienten

Zusatznutzen durch EVG/C/F/TAF im Vergleich zu SBR	**Geringerer Nutzen durch EVG/C/F/TAF im Vergleich zu SBR**
Wirksamkeit	
• **Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)** USA: Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN Ex-USA: Hinweis auf beträchtlichen ZN	
Sicherheit	
• **UE Grad 3-4** Kaukasisch: Anhaltspunkt für geringen ZN • **Therapieabbrüche aufgrund UE** Gesamt: Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN	• **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** Männlich: Anhaltspunkt für geringeren Nutzen (Ausmaß: gering)
C=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, SOC=Systemorganklasse, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid, UE=Unerwünschtes Ereignis, ZN=Zusatznutzen	

ZUSAMMENFASSUNG

Tabelle 4-248: Zusatznutzenableitung – Gesamtzusammenfassung

Population	Zusatznutzenableitung
Nicht-vorbehandelte Population	
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)	Kein Zusatznutzen
Vorbehandelte Population	
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)	Kein Zusatznutzen

Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der für die Nutzenbewertung von ECF/COBI/FTC/TAF herangezogenen Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111 für die antiretroviral nicht-vorbehandelte Population und der Studie G292-0109 für die antiretroviral vorbehandelte Population auf den deutschen Versorgungskontext ist unter Berücksichtigung der jeweiligen Populationen und Studiendesigns grundsätzlich durch die vergleichbaren Patientenpopulationen gegeben. Des Weiteren werden auch die Studienergebnisse der in der antiretroviral nicht-vorbehandelten Population für den indirekten Vergleich zur zVT herangezogenen Studien G236-0102 und G236-0104 unter Berücksichtigung der jeweiligen Populationen und Studiendesigns als grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

Die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der HIV-infizierten deutschen Population hinsichtlich der Geschlechts- und Altersverteilung wird durch eine Untersuchung des RKI zur Geschlechts- und Altersverteilung neu-diagnostizierter HIV-Fälle in Deutschland bestätigt, wonach seit mehreren Jahren ca. 81% der neu-diagnostizierten HIV-Fälle männlich sind und die primär betroffene Altersgruppe zwischen 20 und 54 Jahren liegt [95]. In den Studien der antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen (G292-0102, G292-0104 und G292-0111 zum zbAM und G236-0102 und G236-0104 zur zVT) ist der überwiegende Teil der Patienten männlich (Anteil der Männer lag zwischen 83,7% und 98,3%) und in der Studie G292-0109 für die Population der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen liegt das Geschlechterverhältnis bei ähnlichen Größenordnungen (Anteil der Männer lag zwischen 89,3% und 89,5%). Das durchschnittliche Alter bei den antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten in den jeweiligen Studien ist zwischen 35 und 38 Jahren und bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten bei 41 Jahren. Somit entsprechen die Studienpopulationen dem in Deutschland beobachteten primär von einer HIV-Infektion betroffenen Altersbereich.

In der HIV-infizierten Population in Deutschland finden sich vor allem, jedoch nicht ausschließlich, Patienten kaukasischer Abstammung. Die Mehrheit der Studienpopulation der im Anwendungsgebiet vorliegenden Studie G292-0109 ist mit 67,2% kaukasischer und 76,7%

nicht hispanischer Abstammung. In den Studien zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten schwankt der Anteil kaukasischer Patienten zwischen 54,5% und 78,3%, dennoch stellt auch hier die kaukasische Patientengruppe die Mehrheit der in die Studien eingeschlossenen Patienten dar.

Zusammenfassend sind die demografischen Merkmale der jeweiligen antiretroviral vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Studienpopulation im Hinblick auf Geschlecht, Alter und Abstammung auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In der Studie G292-0109 liegt die Viruslast der überwiegenden Mehrheit der Population (98,1%) unterhalb der Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL. Dass diese Studienpopulation der antiretroviral vorbehandelten und unter antiretroviraler Therapie virologisch supprimierten Patienten der in der klinischen Praxis in Deutschland behandelten Population entspricht, bestätigen folgende Daten: Im letzten epidemiologischen Bulletin konstatiert das RKI, dass fast 90% der therapierten Patienten unter der Nachweisgrenze von <50 Kopien/mL liegen [96]. In 2009 wurden Daten aus einer multizentrischen deutschen Kohortenstudie veröffentlicht, in der der Anteil der nicht virologisch supprimierten Patienten mit etwa 10% beziffert wird [97]. Ähnliche Daten zeigen sich in einer deutschen Publikation aus dem Jahr 2014, in der der Anteil der virologisch supprimierten Patienten unter einer initialen antiretroviralen Therapie ebenfalls mit rund 90% angegeben wird [98].

In den Studien der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten befinden sich im Hinblick auf die Viruslast typische HIV-1-Patienten, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten haben. Gemäß den Leitlinien-Empfehlungen der Deutsch-Österreichischen AIDS-Gesellschaft ist das primäre Ziel eines antiretroviralen Therapie-Regimes bei bereits antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten, die Viruslast dauerhaft auf <50 Kopien/mL zu halten, um nicht nur Mortalität und Morbidität zu vermindern, sondern auch mögliche Resistenzentwicklungen und konsekutives Therapieversagen nachhaltig zu verhindern [56]. Auch in der EMA-Leitlinie wird dieser Endpunkt als primärer Endpunkt empfohlen, vorzugsweise sollte dieser mittels Snapshot- oder TLOVR-Algorithmus berechnet werden [4]. Wie auch bereits durch den G-BA und das IQWiG festgestellt, ist die Bedeutung der Viruslast als Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich unbestritten, und der primäre Endpunkt virologisches Ansprechen wird als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/ Tod“ eingeschätzt [13]. Die Erhebung der virologischen Wirksamkeit unterliegt keiner subjektiven Interpretation und die Ergebnisse für diesen Endpunkt sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Als weiterer klinisch entscheidender Verlaufsparameter unter Therapie und zur Prognose dient neben der Viruslast die Kontrolle des immunologischen Status (CD4-Zellzahl) [19]. Auch hinsichtlich des Parameters CD4-Zellzahl entspricht die antiretroviral vorbehandelte Population einer bisher erfolgreich vorbehandelten HIV-infizierten Population und der immunologische Status der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten in den Studien entspricht typischen HIV-1-Patienten, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten haben und bei denen gemäß der Deutsch-Österreichischen Leitlinie eine Initialtherapie angezeigt ist

bzw. erfolgen sollte [56]. Die absolute CD4-Zellzahl ist das Surrogat für den immunologischen Status, und eine Veränderung der CD4-Zellzahl unter Therapie zeigt das immunologische Ansprechen. Neben dem virologischen Ansprechen, erfasst durch die Viruslast, sollte als weiterer klinisch entscheidender Verlaufsparameter auch immer die CD4-Zellzahl im Therapieverlauf untersucht und bewertet werden [4, 19]. Die Erhebung der immunologischen Wirksamkeit unterliegt keiner subjektiven Interpretation und die Ergebnisse für diesen Endpunkt sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der EQ-5D dient der Beschreibung und Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus Patientensicht [32, 33]. Der generische EQ-5D Fragebogen ist ein allgemein anerkanntes, verlässliches und validiertes Messinstrument und zeigt gute Evidenz zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [34, 35]. Der SF-36 Fragebogen wurde entwickelt, um in diversen Populationen die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erfassen. Der Fragebogen gibt direkt das subjektive Befinden hinsichtlich des physischen und psychischen Wohlbefindens wieder [36, 37]. Das grundsätzliche Ziel der antiretroviralen Therapie ist, durch die Hemmung der HIV-Replikation und dauerhafte Suppression der Viruslast infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine immunologische Rekonstitution zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren. Dadurch werden Morbidität und Mortalität vermindert und die Überlebenszeit verlängert. Dabei ist die zuverlässige Einnahme der Medikation wesentlich für den Therapieerfolg [56]. Die Erhebung der Lebensqualität aus Patientensicht kann die Zufriedenheit des Patienten mit dem Regime widerspiegeln und eventuell frühzeitig Probleme im Hinblick auf die Adhärenz aufzeigen. Die Ergebnisse für diesen Endpunkt sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Unerwünschte Ereignisse sind eine patientenrelevante Zielgröße und werden daher als Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen [6]. Im Rahmen der ärztlichen Betreuung unter einer antiretroviralen Therapie werden unerwünschte Ereignisse oder therapiebedingte Nebenwirkungen regelhaft erfasst. Die Ergebnisse für diesen Endpunkt sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Insgesamt lässt sich hier feststellen, dass die vorliegende Studienpopulation zum einen der HIV-infizierten deutschen, antiretroviral vorbehandelten bzw. nicht-vorbehandelten Bevölkerung entspricht und die Studien zum anderen gemäß deutscher Standards und Methoden zur Behandlung einer HIV-Infektion durchgeführt wurde.

Fazit

Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse der einzelnen Endpunkte aus dem direkten und dem indirekten Vergleich auf den deutschen Versorgungskontext der antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Population übertragen. Die Populationen der Studien G292-0109, G292-0102, G292-0104, G292-0111, G236-0102 und G236-0104 sind im Hinblick auf Geschlecht, Alter und Abstammung mit den deutschen Patienten in der Zielpopulation vergleichbar. Die erhobenen Endpunkte und die Methodik zu ihrer Erhebung

entsprechen den Empfehlungen in den relevanten Leitlinien und sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Es ist daher von einer vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit von EVG/COBI/FTC/TAF in der deutschen Zielpopulation auszugehen.

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 4-249: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene, die mit HIV-1 infiziert sind und deren HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen dürfen	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, die mit HIV-1 infiziert sind und deren HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen dürfen	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die mit HIV-1 infiziert sind und deren HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen dürfen	kein Zusatznutzen
Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die mit HIV-1 infiziert sind und deren HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen dürfen	kein Zusatznutzen
FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, INI=Integrase-Inhibitor	

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.

Da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung für antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten keine direkt vergleichenden Studien von EVG/COBI/FTC/TAF mit der zVT vorlagen, wurde für diese Population ein adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator EVG/COBI/FTC/TDF durchgeführt.

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

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

Für jugendliche Patienten mit HIV-1-Infektion und erwachsene Patienten HIV-1-Infektion und leichter bis moderater Nierenfunktionseinschränkung liegen lediglich unkontrollierte Studien vor.

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 2005[28], Molenberghs 2010[29]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende 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 2006[30]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[31]) 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.

[28] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[29] *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.*
[30] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[31] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

Grundsätzlich ist die Erhebung von Endpunkten wie Mortalität und Morbidität in klinischen Studien aufgrund der großen virologischen und immunologischen Therapieerfolge seit Einführung der hochwirksamen antiretroviralen Therapie zunehmend impraktikabel. Das Fortschreiten der Erkrankung wird durch die antiretrovirale Therapie so stark verlangsamt, dass eine unverhältnismäßig lange Beobachtungszeit in klinischen Studien nötig wäre, um klinische Endpunkte wie Morbidität und Mortalität adäquat zu erfassen. Die Ereignishäufigkeiten bei normaler Studiendauer von 48 und 96 Wochen sind nicht ausreichend. Klinische Endpunkt-Studien sind vor diesem Hintergrund kaum mehr möglich: Zum einen ist es ethisch nicht vertretbar, einen Patienten bis zu einem klinischen Ereignis auf einem Regime zu belassen, wenn dies gegebenenfalls durch eine Therapieumstellung verhindert werden könnte, zum anderen stellen sowohl die erforderliche Studiendauer als auch die notwendige Patientenzahl praktische Hindernisse dar. Die klare Korrelation zwischen den Surrogatparametern CD4-Zellzahl und Viruslast und den entsprechenden Morbiditäts- und Mortalitäts-Endpunkten ist in klinischen Studien vielfach validiert worden [11, 12]. Entsprechend werden Zulassungsstudien im HIV-Bereich seit 1997 im Grunde ausnahmslos unter Verwendung der Surrogate durchgeführt.

Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

Wie auch bereits durch den G-BA und das IQWiG festgestellt, ist die Bedeutung der Viruslast als Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich unbestritten, und der primäre Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ wird in der Gesamtschau der nachfolgend aufgeführten Argumente als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/ Tod“ eingeschätzt [13]: Als Gründe für die Einschätzung des Endpunktes Viruslast als valides Surrogat stützt sich das IQWiG auf folgende Punkte:

- Arzneimittelstudien, die auf die Reduzierung der Viruslast ausgerichtet waren, führten im Behandlungsalltag zu einer dramatischen Verbesserung der Prognose für HIV-Patienten hinsichtlich Überleben und Ausbruch der Erkrankung.
- Das biologische Modell ist plausibel.
- Die Korrelation zwischen der individuellen Veränderung der Viruslast und dem Risiko für „AIDS-definierende Erkrankungen/ Tod“ ist sehr deutlich [11].
- Auch Daten auf Studienebene (Meta-Regressionen) widersprechen dieser Assoziation nicht, auch wenn eine klare Korrelation zwischen den Effekten auf das Surrogat und den Effekten auf den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/ Tod“ kaum gegeben ist. Bei diesen Studien wird der Zusammenhang wahrscheinlich durch den Einschluss vieler Nichtunterlegenheitsstudien (nahe am Nullpunkt) verwässert. Aus diesem Grund kann das Ausmaß des Zusatznutzens für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/ Tod“ auf Basis des Surrogats nicht quantifiziert werden.

Dieser Einschätzung wird hier gefolgt und dementsprechend stellt der Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ ein ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/ Tod“ dar.

Im vorliegenden Dossier wird das virologische Ansprechen mittels Snapshot-Algorithmus als relevant eingestuft. Dies begründet sich wie folgt:

- Der Snapshot-Algorithmus wird heutzutage im Grunde in allen HIV-Studien als bevorzugter primärer Analyse-Algorithmus verwendet.
- Die FDA empfiehlt mittlerweile die Verwendung des Snapshot-Algorithmus als primären Analyse-Algorithmus für alle aktuellen und zukünftigen Zulassungsverfahren. Begründet wird dies mit der deutlich geringeren Komplexität des Snapshot- im Vergleich zum TLOVR-Algorithmus sowie mit der hohen Konkordanz und den nachgewiesenen minimalen klinisch signifikanten Unterschieden zwischen beiden Algorithmen [18].
- Entsprechend der FDA-Empfehlung wird der Snapshot-Algorithmus in den aktuellen HIV-Studien von Gilead regelhaft als primärer Analyse-Algorithmus eingesetzt.

Weitere Operationalisierungen des virologischen Ansprechens werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Die absolute CD4-Zellzahl ist das Surrogat für den immunologischen Status; die Veränderung der CD4-Zellzahl unter Therapie zeigt das immunologische Ansprechen unter einer antiretroviralen Therapie. Neben dem virologischen Ansprechen, erfasst durch die Viruslast, sollte auch immer die CD4-Zellzahl untersucht und bewertet werden. Dies wird auch vom G-BA so empfohlen [19]:

> „Der Einsatz von Surrogat-Parametern, die eine zeitnahe Bewertung des Krankheitsverlaufes ermöglichen, ist daher unumgänglich. Als Surrogatparameter zur Therapie HIV-Infizierter bewährt und etabliert sind die HI-Viruslast als Maß der Virusreplikation und die CD4-Zellzahl als Maß der („quantitativen“) Funktion des Immunsystems […].“

Demnach werden HI-Viruslast („…als Maß der Virusreplikation…“) und CD4-Zellzahl („…als Maß der [„quantitativen“] Funktion des Immunsystems…“) vom G-BA als valide Surrogatparameter anerkannt.

Auch die EMA stuft den Endpunkt CD4-Zellzahl als valides Surrogat ein und empfiehlt die Erfassung von HI-Viruslast und CD4-Zellzahl [3]:

> „Since the introduction of Highly Active Anti-retroviral Therapy (HAART=ART in this document), viral load and CD4+ T-cell counts have been generally accepted as surrogate markers for efficacy in studies with anti-retroviral agents. […]“

„Effects on the CD4+ T-cell count should always be documented. […]"

Marschner et al. untersuchten [20] den Zusammenhang zwischen HI-Viruslast bzw. CD4-Zellzahl und Krankheitsprogression. Dabei zeigte sich, dass ein Anstieg der CD4-Zellzahl vs. Baseline um 100 Zellen/µL bis Woche 24 mit einem 60% geringeren Risiko einer Krankheitsprogression verbunden ist (95%-KI: 51%-64%, p<0,001).

In einer Meta-Analyse von 15 Studien zeigen Hill et al. [21] einen signifikanten Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Veränderung von CD4-Zellzahl und patientenrelevanten Endpunkten wie „AIDS-definierende Ereignisse/ Tod".

Die resultierende Korrelation zwischen Behandlungseffekt auf CD4-Zellzahl und klinischem Nutzen zeigt Abbildung 194: Behandlungen, die einen größeren Anstieg der CD4-Zellzahl bedingen, zeigen eine höhere Reduktion der Rate an klinischer Progression. Mit zwei Ausnahmen zeigen alle Studien eine Assoziation zwischen dem Anstieg der CD4-Zellzahl und einem klinischen Vorteil; das Ausmaß des klinischen Vorteils korrelierte mit der Höhe des Anstiegs der CD4-Zellzahl.

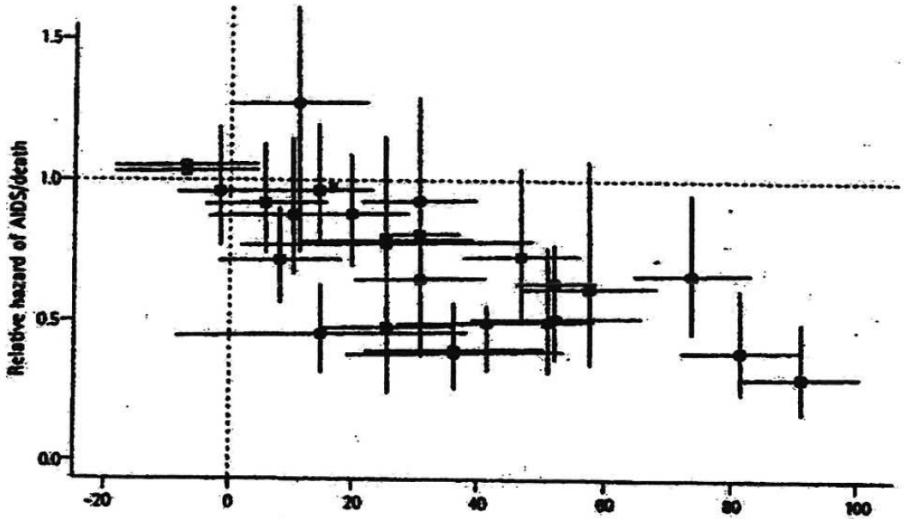


Abbildung 194: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod) [21]

Die CD4-Zellzahl ist ein Surrogat für den immunologischen Status, das zuverlässig die Abschätzung des individuellen Risikos, an AIDS zu erkranken, erlaubt: Generell muss ab einer CD4-Zellzahl von <200 CD4-Zellen/µL mit zunehmender Dauer der Immunsuppression vermehrt mit dem Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen gerechnet werden. Damit ist die Dynamik des CD4-Zellanstiegs gerade zu Beginn einer antiretroviralen Therapie klinisch hochrelevant, da die Patienten bei schnellerem Anstieg der CD4-Zellzahl auch rascher oberhalb des potentiellen Risiko-Bereichs für die Entwicklung AIDS-definierender Erkrankungen liegen. Als wichtigster Immunmarker stellte die CD4-Zellzahl über lange Zeit in allen Leitlinien den primären Empfehlungsmarker für den Beginn einer antiretroviralen

Therapie dar: Gemäß der aktuellen Fassung der Deutsch-Österreichischen Leitlinien sollte diese nach wie vor spätestens bei einer CD4-Zellzahl von 350 CD4-Zellen/µL begonnen werden; die meisten anderen relevanten Leitlinien empfehlen aufgrund der klinischen Vorteile sowie vor dem Hintergrund des „Treatment as Prevention"-Ansatzes mittlerweile einen Therapiebeginn unabhängig von der CD4-Zellzahl. Auf Basis der Ergebnisse der aktuell veröffentlichten START-Studie ist mit weiteren Anpassungen der Leitlinien hinsichtlich der Empfehlungen zum Therapiebeginn zu rechnen [22]. Die START-Studie (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2) zeigt die klinischen Vorteile einer frühen antiretroviralen Therapie (Therapiebeginn bei >500 CD4-Zellen/µL im Vergleich zu einem Therapiebeginn bei 350 CD4-Zellen/µL) deutlich auf, und bestätigt damit zudem einmal mehr die Validität der CD4-Zellzahl als Surrogat für das klinische Outcome. Die raschere Rekonstitution des Immunsystems ist somit unabhängig von der CD4-Zellzahl zu Baseline direkt patientenrelevant.

4.6 Liste der eingeschlossenen 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).

Studie für den Abschnitt 4.3.1

GS-US-292-0109

A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects.

Quellen:

- Studienbericht [72]
- Registereinträge [68-71]
- Zusatzdokumente [145]

Studien für den Abschnitt 4.3.2.1

GS-US-292-0102

A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the Safety and Efficacy of Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Single Tablet Regimen Versus Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults.

Quellen:

- Studienbericht [124]

- Registereinträge [110, 111]
- Publikationen [104]
- Zusatzdokumente [146]

GS-US-292-0104

A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment- Naive Adults.

Quellen:

- Studienbericht [125, 126]
- Registereinträge [112-115]
- Publikationen [105]
- Zusatzdokumente [147, 148]

GS-US-292-0111

A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults.

Quellen:

- Studienbericht [127, 128]
- Registereinträge [116-119]
- Publikationen [105]
- Zusatzdokumente [149, 150]

GS-US-236-0102

A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/ Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate/ GS-9350 Versus Efavirenz/ Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults.

Quellen:

- Studienbericht [129, 130]

- Registereinträge [120, 121]
- Publikationen [107-109]
- Zusatzdokumente [151, 152]

GS-US-236-0104

A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the Safety and Efficacy of Elvitegravir/ Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate/ GS-9350 Versus Atripla® (Efavirenz 600 mg/ Emtricitabine 200 mg/ Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults.

Quellen:

- Studienbericht [131]
- Registereinträge [122, 123]
- Publikationen [106]
- Zusatzdokumente [153]

Studien für den Abschnitt 4.3.2.3

Für diesen Abschnitt wurden keine bibliographische Recherche und keine Studienregistersuche durchgeführt.

GS-US-292-0106

A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir / Cobicistat / Emtricitabine / Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents.

Quellen:

- Studienbericht [154, 155]

GS-US-292-0112

A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients with Mild to Moderate Renal Impairment.

Quellen:

- Studienbericht [156]

4.7 Referenzliste

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

[1] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: November 2015.

[2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-006. Kombination Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren. 16. März 2015.

[3] European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection. EMEA/CPMP/EWP/633/02. 2008.

[4] European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection – Draft. EMEA/CPMP/EWP/633/02; Rev 3. 2013.

[5] Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. Das Peto Odds Ratio als eigenständiges Effektmaß: Herleitung und Anwendbarkeit. GMDS 2015: 60. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V. (GMDS). DocAbstr. 012. 2015.

[6] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 4.2. 2015.

[7] Lange S, Thomas Kaiser T, Beatrice-Schüler Y, Skipka G, Volker Vervölgyi V, Wieseler B. Bewertung der klinischen Relevanz bei der Nutzenbewertung. Ein formalisiertes Vorgehen zur Bewertung der Relevanz von Gruppenunterschieden auf Skalen. IQWiG im Dialog. 2010.

[8] Venables WN, Smith DM, R Core Team. An Introduction to R. Notes on R: A Programming Environment for Data Analysis and Graphics Version 3.1.1 (2014-07-10). 2014.

[9] Schwarzer G. General Package for Meta-Analysis. Version 4.3-0. 2015.

[10] Gilead Sciences GmbH. Programmcode für indirekte Vergleiche. 2015.

[11] Hughes MD. The Evaluation of Surrogate Endpoints in Practice: Experience in HIV. In: Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M, Hrsg. The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005. S. 295-321.

[12] Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. The New England journal of medicine. 1996 Oct 10;335(15):1091-8.

[13] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 127. 2012.

[14] Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, Jackson JB, Grimes JM, Bosch RJ, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS Clinical Trials Group Protocol 320. Ann Intern Med. 2001 Dec 4;135(11):954-64.

[15] Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A, Pravettoni G, Caprioli S, Suter F. Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000 Sep 1;25(1):36-43.
[16] Grant PM, Tierney C, Budhathoki C, Daar ES, Sax PE, Collier AC, et al. Early virologic response to abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine during ACTG A5202. HIV Clin Trials. 2013 Nov-Dec;14(6):284-91.
[17] Raboud JM, Montaner JS, Conway B, Rae S, Reiss P, Vella S, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. AIDS. 1998 Sep 10;12(13):1619-24.
[18] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment. Draft Guidedance. 2013.
[19] Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung. Unterausschuss „Ärztliche Behandlung" des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2004.
[20] Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D'Aquila RT, DeGruttola V, Fischl MA, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. J Infect Dis. 1998 Jan;177(1):40-7.
[21] Hill AM, DeMasi R, Dawson D. Meta-analysis of antiretroviral effects on HIV-1 RNA, CD4 cell count and progression to AIDS or death. Antivir Ther. 1998;3(3):139-45.
[22] Insight Start Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. The New England journal of medicine. 2015 Aug 27;373(9):795-807.
[23] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 18. Dezember 2014). Stand: 16. April 2015.
[24] Miners A, Phillips A, Kreif N, Rodger A, Speakman A, Fisher M, et al. Health-related quality-of-life of people with HIV in the era of combination antiretroviral treatment: a cross-sectional comparison with the general population. The Lancet HIV. 2014;1(1):e32-e40.
[25] Degroote S, Vogelaers D, Vandijck DM. What determines health-related quality of life among people living with HIV: an updated review of the literature. Archives of public health = Archives belges de sante publique. 2014;72(1):40.
[26] Courtenay-Quirk C, Wolitski RJ, Parsons JT, Gomez CA, Seropositive Urban Men's Study T. Is HIV/AIDS stigma dividing the gay community? Perceptions of HIV-positive men who have sex with men. AIDS education and prevention : official publication of the International Society for AIDS Education. 2006 Feb;18(1):56-67.
[27] Cloete A, Simbayi LC, Kalichman SC, Strebel A, Henda N. Stigma and discrimination experiences of HIV-positive men who have sex with men in Cape Town, South Africa. AIDS care. 2008 Oct;20(9):1105-10.
[28] Dowshen N, Binns HJ, Garofalo R. Experiences of HIV-related stigma among young men who have sex with men. AIDS patient care and STDs. 2009 May;23(5):371-6.
[29] Emlet CA. Experiences of stigma in older adults living with HIV/AIDS: a mixed-methods analysis. AIDS patient care and STDs. 2007 Oct;21(10):740-52.
[30] Rintamaki LS, Davis TC, Skripkauskas S, Bennett CL, Wolf MS. Social stigma concerns and HIV medication adherence. AIDS patient care and STDs. 2006 May;20(5):359-68.

[31] Stutterheim SE, Pryor JB, Bos AE, Hoogendijk R, Muris P, Schaalma HP. HIV-related stigma and psychological distress: the harmful effects of specific stigma manifestations in various social settings. AIDS. 2009 Nov 13;23(17):2353-7.
[32] EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide – Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. 2015.
[33] Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001 Jul;33(5):337-43.
[34] Mielck A, Vogelmann M, Schweikert B, Leidl R. [Health status of adults in Germany: results from a representative survey using the EuroQol 5D (EQ-5D)]. Gesundheitswesen. 2010 Aug-Sep;72(8-9):476-86.
[35] Wu AW, Hanson KA, Harding G, Haider S, Tawadrous M, Khachatryan A, et al. Responsiveness of the MOS-HIV and EQ-5D in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapies. Health and quality of life outcomes. 2013;11:42.
[36] Hsiung PC, Fang CT, Chang YY, Chen MY, Wang JD. Comparison of WHOQOL-bREF and SF-36 in patients with HIV infection. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2005 Feb;14(1):141-50.
[37] Ellert U, Kurth BM. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. 2004;Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz (47):1027–32.
[38] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: April 2015.
[39] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln (Efavirenz). Stand der Information: April 2015.
[40] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 30 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Efavirenz). Stand der Information: November 2014.
[41] Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited. Fachinformation Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Juni 2015.
[42] Abgrall S, Ingle SM, May MT, Costagliola D, Mercie P, Cavassini M, et al. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. AIDS. 2013 Mar 13;27(5):803-13.
[43] Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trecarichi EM, Antinori A, Gatti F, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naive patients. HIV Med. 2010 Feb;11(2):104-13.
[44] Davidson I, Beardsell H, Smith B, Mandalia S, Bower M, Gazzard B, et al. The frequency and reasons for antiretroviral switching with specific antiretroviral associations: the SWITCH study. Antiviral research. 2010 May;86(2):227-9.
[45] Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. AIDS care. 2013;25(4):400-14.
[46] Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. AIDS. 2001 Jun 15;15(9):1181-3.
[47] Kitahata MM, Reed SD, Dillingham PW, Van Rompaey SE, Young AA, Harrington RD, et al. Pharmacy-based assessment of adherence to HAART predicts virologic and

immunologic treatment response and clinical progression to AIDS and death. Int J STD AIDS. 2004 Dec;15(12):803-10.

[48] Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. Clin Infect Dis. 2002 Apr 15;34(8):1115-21.

[49] Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med. 2000 Jul 4;133(1):21-30.

[50] Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. Lancet. 2006 Jun 17;367(9527):1981-9.

[51] Parienti JJ, Ragland K, Lucht F, de la Blanchardiere A, Dargere S, Yazdanpanah Y, et al. Average adherence to boosted protease inhibitor therapy, rather than the pattern of missed doses, as a predictor of HIV RNA replication. Clin Infect Dis. 2010 Apr 15;50(8):1192-7.

[52] Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. The New England journal of medicine. 2006 Nov 30;355(22):2283-96.

[53] Bae JW, Guyer W, Grimm K, Altice FL. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. AIDS. 2011 Jan 28;25(3):279-90.

[54] daCosta DiBonaventura M, Gupta S, Cho M, Mrus J. The association of HIV/AIDS treatment side effects with health status, work productivity, and resource use. AIDS care. 2012;24(6):744-55.

[55] Capeau J. Premature Aging and Premature Age-Related Comorbidities in HIV-Infected Patients: Facts and Hypotheses. Clin Infect Dis. 2011 Dec;53(11):1127-9.

[56] Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 1.0 vom 13. Mai 2014.

[57] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. 2015.

[58] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements – Clinical Considerations for Accelerated and Traditional Approval. 2002.

[59] French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. AIDS. 2004 Aug 20;18(12):1615-27.

[60] Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious diseases. 2010 Apr;10(4):251-61.

[61] 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 – Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil. 5. Dezember 2013.

[62] Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, Crane HM, Casper C, Kitahata MM. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. Clin Infect Dis. 2012 Feb 1;54(3):424-33.

[63] Novak RM, Richardson JT, Buchacz K, Chmiel JS, Durham MD, Palella FJ, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: incidence and implications for mortality. AIDS. 2012 Mar 27;26(6):721-30.

[64] Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. Clin Infect Dis. 2006 Feb 1;42(3):418-27.

[65] Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, White AC, Jr., et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. AIDS. 2005 Mar 4;19(4):399-406.

[66] Cohen M, MacWilliam L. Population Health: Health status Indicators. Volume I: Key Findings. 1994.

[67] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003 Sep 6;327(7414):557-60.

[68] ClinicalTrials.gov. NCT01815736 – Titel: Open-Label Study to Evaluate Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815736 (aufgerufen am: 20.10.2015).

[69] ICTRP. NCT01815736 – Titel: Open-Label Study to Evaluate Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. 2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01815736 (aufgerufen am: 20.10.2015).

[70] EU-CTR. 2012-005114-20 – Titel: A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive S. 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005114-20 (aufgerufen am: 20.10.2015).

[71] PharmNet.Bund. 2012-005114-20 – Titel: A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. 2015. URL: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=13&docId=7&_changebranch=true (aufgerufen am: 20.10.2015).

[72] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. Week 48 Final (All Subjects) Clinical Study Report. GS-US-292-0109. 2014.

[73] Vandamme AM, Camacho RJ, Ceccherini-Silberstein F, de Luca A, Palmisano L, Paraskevis D, et al. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update. AIDS Rev. 2011 Apr-Jun;13(2):77-108.

[74] Kitrinos KM, Margot N, Abram M, Porter D, Callebaut C. Integrated Virology Study Report for Phase 2 and Phase 3 Clinical Studies Evaluating E/C/F/TAF for the Treatment of HIV-1 Infection. 2014.
[75] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. Protocol. GS-US-292-0104. 2012.
[76] Gilead Sciences Inc. A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Protocol. GS-US-292-0102. 2011.
[77] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/GS-9350 Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. Protocol. GS-US-236-0103. 2010.
[78] Gilead Sciences Inc. A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the Safety and Efficacy of GS-9350–boosted Atazanavir (ATV/GS-9350) Compared to Ritonavir-boosted Atazanavir (ATV/r) in Combination with Emtricitabine/TenofovirDisoproxil Fumarate (FTC/TDF) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Protocol. GS-US-216-0105. 2009.
[79] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9350-boosted Atazanavir Versus Ritonavir-boosted Atazanavir Each Administered with Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. Protocol. GS-US-216-0114. 2010.
[80] Gilead Sciences Inc. A Phase 3B, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Tablet Regimen of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Compared with a Single Tablet Regimen of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. Protocol. GS-US-264-0110. 2011.
[81] Callebaut C, Stepan G, Tian Y, Miller MD. In Vitro Virology Profile of Tenofovir Alafenamide, a Novel Oral Prodrug of Tenofovir with Improved Antiviral Activity Compared to Tenofovir Disoproxil Fumarate. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Jul 6.
[82] Margot N, Liu Y, Babusis D, Miller MD, Callebaut C. Antiviral Activity of Tenofovir Alafenamide (TAF) against Major NRTI-Resistant Viruses: Improvement over TDF/TFV is Driven by Higher TFV-DP Loading in Target cells. International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies. June 4-8. Toronto, Canada. Abstract #23. 2013.
[83] Margot NA, Johnson A, Miller MD, Callebaut C. Characterization of HIV-1 Resistance to Tenofovir Alafenamide (TAF) In Vitro. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Jul 6.
[84] Mesplède T, Quashie PK, Wainberg MA. Resistance to HIV integrase inhibitors. Curr Opin HIV AIDS. 2012 Sep;7(5):401-8.
[85] Stanford HIV Drug Resistence Database. Major HIV-1 Drug Resistance Mutations. 2015.

[86] 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 – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (neues Anwendungsgebiet). 19. Juni 2014.
[87] 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 – Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovirdisoproxil. 2012.
[88] 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 – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. 19. März 2015.
[89] 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 – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. 19. März 2015.
[90] 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 – Dolutegravir. 7. August 2014.
[91] 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 – Dolutegravir. 7. August 2014.
[92] Hoffmann C. 6.4.1. Ziele einer Dauertherapie. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.
[93] Taiwo B, Bosch RJ. More reasons to reexamine the definition of viral blip during antiretroviral therapy. J Infect Dis. 2012 Apr 15;205(8):1189-91.
[94] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Mai 2015.
[95] Robert Koch-Institut. SURVSTAT@RKI 2.0 – Gemeldete HIV-Infektionen in Deutschland. 2015. URL: https://survstat.rki.de/ (aufgerufen am: 19. November 2015).
[96] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin. 6. Juli 2015 / Nr. 27. 2015.
[97] Baumgarten A, Klauke S, Schwere K, Mayr C, Jäger H, Khaykin P, et al. Prevalence of virologic failure in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy (ART) – results from a German multicenter cohort-study (VIREMIA). P440. 2009.
[98] Wiesmann F, Braun P, Knickmann M, Knechten H. Low level HIV viremia is more frequent under protease-inhibitor containing firstline therapy than under NNRTI-regimens. J Int AIDS Soc. 2014;17(4 Suppl 3):19828.
[99] Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2005 Aug;14(6):1523-32.
[100] U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS. Division of

AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events. Version 1.0. [Updated August 2009]. 2009.

[101] Rieke A. 24. HIV und Niere. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.

[102] De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. Diabetes care. 2008 Jun;31(6):1224-9.

[103] Tedaldi EM, Absalon J, Thomas AJ, Shlay JC, van den Berg-Wolf M. Ethnicity, race, and gender. Differences in serious adverse events among participants in an antiretroviral initiation trial: results of CPCRA 058 (FIRST Study). J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 Apr 1;47(4):441-8.

[104] Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014 Sep 1;67(1):52-8.

[105] Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet. 2015 Jun 27;385(9987):2606-15.

[106] Cohen C, Elion R, Ruane P, Shamblaw D, DeJesus E, Rashbaum B, et al. Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. AIDS. 2011 Mar 27;25(6):F7-12.

[107] Sax PE, DeJesus E, Mills A. Erratum: Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: A randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks (The Lancet (2012) 379 2439-48)). Lancet. 2012;380:730.

[108] Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. Lancet. 2012 Jun 30;379(9835):2439-48.

[109] Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, Mills A, Cohen C, Wohl D, et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 May 1;63(1):96-100.

[110] ClinicalTrials.gov. NCT01497899 – Titel: Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen in HIV 1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497899 (aufgerufen am: 20.10.2015).

[111] ICTRP. NCT01497899 – Titel: Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet

Regimen in HIV 1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. 2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497899 (aufgerufen am: 20.10.2015).

[112] ClinicalTrials.gov. NCT01780506 – Titel: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780506 (aufgerufen am: 20.10.2015).

[113] ICTRP. NCT01780506 – Titel: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. 2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780506 (aufgerufen am: 20.10.2015).

[114] EU-CTR. 2012-004458-27 – Titel: A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir D. 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004458-27 (aufgerufen am: 20.10.2015).

[115] PharmNet.Bund. 2012-004458-27 – Titel: A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment- Naïve Adults. 2015. URL: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=18&docId=6&_changebranch=true (aufgerufen am: 20.10.2015).

[116] ClinicalTrials.gov. NCT01797445 – Titel: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797445 (aufgerufen am: 20.10.2015).

[117] ICTRP. NCT01797445 – Titel: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. 2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01797445 (aufgerufen am: 20.10.2015).

[118] EU-CTR. 2013-000102-37 – Titel: A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir D. 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000102-37 (aufgerufen am: 20.10.2015).

[119] PharmNet.Bund. 2013-000102-37 – Titel: A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment- Naïve Adults. 2015. URL:

https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=18&docId=5&_changebranch=true (aufgerufen am: 20.10.2015).

[120] ClinicalTrials.gov. NCT01095796 – Titel: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Stribild Versus Atripla in Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095796 (aufgerufen am: 21.10.2015).

[121] ICTRP. NCT01095796 – Titel: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Stribild Versus Atripla in Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. 2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095796 (aufgerufen am: 21.10.2015).

[122] ClinicalTrials.gov. NCT00869557 – Titel: Study of the Safety and Efficacy of Stribild Versus Atripla in Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. 2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869557 (aufgerufen am: 21.10.2015).

[123] ICTRP. NCT00869557 – Titel: Study of the Safety and Efficacy of Stribild Versus Atripla in Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. 2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00869557 (aufgerufen am: 21.10.2015).

[124] Gilead Sciences Inc. A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Single Tablet Regimen Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Week 96 Interim Clinical Study Report. GS-US-292-0102. 2014.

[125] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Interim Week 96 Clinical Study Report. GS-US-292-0104. 2015.

[126] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Interim Week 48 Clinical Study Report. GS-US-292-0104. 2014.

[127] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Interim Week 48 Clinical Study Report. GS-US-292-0111. 2014.

[128] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Interim Week 96 Clinical Study Report. GS-US-292-0111. 2015.

[129] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/GS-9350 Versus Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1

Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Interim Week 48 Clinical Study Report. GS-US-236-0102. 2011.

[130] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/GS-9350 Versus Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Interim Week 96 Clinical Study Report. GS-US-236-0102. 2012.

[131] Gilead Sciences Inc. A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/GS-9350 Versus Atripla® (Efavirenz 600 mg/Emtricitabine 200 mg/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Interim Week 96 Clinical Study Report. GS-US-236-0104. 2011.

[132] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2012-B-063. Kombination Elvitegravir und Cobicistat und Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten. 21. Februar 2013.

[133] Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2014 Jul 23-30;312(4):410-25.

[134] Hoffmann C, Noah C. 6.11. Monitoring der ART. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.

[135] Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinapori R, Angarano G, Gori A, Quirino T, et al. Discontinuation of initial antiretroviral therapy in clinical practice: moving towards individualized therapy. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2015;Publish Ahead of Print.

[136] GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist, § 3 Begriffsbestimmungen (2012).

[137] Elzi L, Erb S, Furrer H, Ledergerber B, Cavassini M, Hirschel B, et al. Choice of Initial Combination Antiretroviral Therapy in Individuals With HIV Infection: Determinants and Outcomes. Arch Intern Med. 2012 Sep 24;172(17):1313-21.

[138] Rosenblum M, Deeks SG, van der Laan M, Bangsberg DR. The risk of virologic failure decreases with duration of HIV suppression, at greater than 50% adherence to antiretroviral therapy. PLoS One. 2009;4(9):e7196.

[139] Scourfield A, Zheng J, Chinthapalli S, Waters L, Martin T, Mandalia S, et al. Discontinuation of Atripla as first-line therapy in HIV-1 infected individuals. AIDS. 2012 Jul 17;26(11):1399-401.

[140] Leutscher PD, Stecher C, Storgaard M, Larsen CS. Discontinuation of efavirenz therapy in HIV patients due to neuropsychiatric adverse effects. Scand J Infect Dis. 2013 Feb 21.

[141] Buhk T, Spinner C. 7. Management von Nebenwirkungen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.

[142] Hill A, Balkin A. Risk factors for gastrointestinal adverse events in HIV treated and untreated patients. AIDS Rev. 2009 Jan-Mar;11(1):30-8.

[143] European Medicines Agency. Assessment report: Eviplera. International non-proprietary name: Emtricitabine / Rilpivirine / Tenofovir Disoproxil. EMEA/H/C/002312/II/0021. 2013.

[144] Campo R, DeJesus E, Bredeek UF, Henry K, Khanlou H, Logue K, et al. SWIFT: prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. Clin Infect Dis. 2013 Jun;56(11):1637-45.

[145] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. GS-US-292-0109. 2015.

[146] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Single Tablet Regimen Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. GS-US-292-0102. 2015.

[147] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Week 48. GS-US-292-0104. 2015.

[148] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Week 96. GS-US-292-0104. 2015.

[149] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Week 96. GS-US-292-0111. 2015.

[150] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Week 48. GS-US-292-0111. 2015.

[151] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/GS-9350 Versus Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Week 96. GS-US-236-0102. 2015.

[152] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/GS-9350 Versus Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Week 48. GS-US-236-0102. 2015.

[153] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/GS-9350 Versus Atripla® (Efavirenz 600 mg/Emtricitabine 200

mg/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. Week 48. GS-US-236-0104. 2015.

[154] Gilead Sciences Inc. A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents. Interim Clinical Study Report. GS-US-292-0106. 2014.

[155] Gilead Sciences Inc. A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents. Second Interim Clinical Study Report. GS-US-292-0106. 2015.

[156] Gilead Sciences Inc. A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients with Mild to Moderate Renal Impairment. Interim Week 24 Clinical Study Report. GS-US-292-0112. 2014.

[157] 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.

[158] Haybittle JL. Repeated assessment of results in clinical trials of cancer treatment. Br J Radiol. 1971 Oct;44(526):793-7.

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	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[32]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zbAM

Für die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF in der Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen wurde ein direkter Vergleich durchgeführt (Abschnitt 4.3.1).

EVG/COBI/FTC/TAF

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zbAM unter der Fragestellung, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-250, Tabelle 4-251 und Tabelle 4-252 dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19. Oktober 2015
Zeitsegment	1947 bis 2015, 16. Oktober
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [157]

Tabelle 4-250 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 19. Oktober 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp acquired immune deficiency syndrome/ or exp Human immunodeficiency virus infection/ or exp Human immunodeficiency virus/	389.032
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* deficienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworb* immun*).mp.	458.016
3	1 or 2	459.601
4	exp tenofovir alafenamide/	109
5	((elvitegravir* and cobicistat* and emtricitabin* and tenofovir* alafenamid*) or (EVG* and COBI* and FTC* and TAF*)).mp.	49
6	(tenofovir* alafenamid* fumarat* or tenofovir* alafenamid* or alafenamid* or GS-7340* or GS7340* or TAF* or Genvoya*).mp.	6.204
7	379270-37-8.rn.	582
8	4 or 5 or 6 or 7	6.204
9	3 and 8	213
10	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1.273.312
11	9 and 10	28

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19. Oktober 2015
Zeitsegment	1946 to present
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [157]

Tabelle 4-251 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 bis heute: 19. Oktober 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/ or exp HIV/	280.331
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* deficienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworb* immun*).mp.	360.471
3	1 or 2	365.235
4	(tenofovir* alafenamid* fumarat* or tenofovir* alafenamid* or alafenamid* or GS-7340* or GS7340* or TAF* or Genvoya*).mp.	4.370
5	((elvitegravir* and cobicistat* and emtricitabin* and tenofovir* alafenamid*) or (EVG* and COBI* and FTC* and TAF*)).mp.	5
6	379270-37-8.mp. or 379270-37-8.rn.	0
7	4 or 5 or 6	4.370
8	3 and 7	76
9	(randomized or placebo).mp. or randomized controlled trial.pt.	688.392
10	8 and 9	5

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials September 2015
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19. Oktober 2015
Zeitsegment	1991 to present
Suchfilter	kein Filter

Tabelle 4-252 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 19. Oktober 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/or exp HIV/	7.184
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* deficienc* syndrom*or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworb* immun*).mp.	15.067
3	1 or 2	15.178
4	((elvitegravir* and cobicistat* and emtricitabin* and tenofovir*alafenamid*) or (EVG* and COBI* and FTC* and TAF*)).mp.	2
5	(tenofovir* alafenamid* fumarat* or tenofovir* alafenamid* or alafenamid* or GS-7340* or GS7340* or TAF* or Genvoya*).mp.	140
6	379270-37-8.mp.	0
7	4 or 5 or 6	140
8	3 and 7	4

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Für die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF in der Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen wurde für einen möglichen indirekten Vergleich eine Recherche zur zVT durchgeführt (Abschnitt 4.3.2.1).

Efavirenz

Eine Literaturrecherche zur zVT unter der Fragestellung, wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben, wurde durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-253, Tabelle 4-254 und Tabelle 4-255 dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert. Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.2.1 durchgeführt.

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19. Oktober 2015
Zeitsegment	1947 bis 2015, 16. Oktober
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [157]

Tabelle 4-253 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 19. Oktober 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp acquired immune deficiency syndrome/ or exp Human immunodeficiency virus infection/ or exp Human immunodeficiency virus/	389.032
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* deficienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworb* immun*).mp.	458.016
3	1 or 2	459.601
4	exp efavirenz/	14.674
5	(efavirenz* or sustiva* or stocrin* or efavir* or DMP266* or DMP-266* or L-743?726* or L743?726* or EFV*).mp.	16.068
6	154598-52-4.rn.	13.699
7	4 or 5 or 6	16.068
8	3 and 7	14.669
9	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1.273.312
10	8 and 9	1.877

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19. Oktober 2015
Zeitsegment	1946 to present
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [157]

Tabelle 4-254 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 bis heute: 19. Oktober 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/ or exp HIV/	280.331
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* deficienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworb* immun*).mp.	360.471
3	1 or 2	365.235
4	(efavirenz* or sustiva* or stocrin* or efavir* or DMP266* or DMP-266* or L-743?726* or L743?726* or EFV*).mp.	3.806
5	154598-52-4.mp. or 154598-52-4.rn.	0
6	4 or 5	3.806
7	3 and 6	3.498
8	(randomized or placebo).mp. or randomized controlled trial.pt.	688.392
9	7 and 8	666

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials September 2015
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19. Oktober 2015
Zeitsegment	1991 to present
Suchfilter	kein Filter

Tabelle 4-255 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 19. Oktober 2015

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/or exp HIV/	7.184
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* deficienc* syndrom*or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworb* immun*).mp.	15.067
3	1 or 2	15.178
4	(efavirenz* or sustiva* or stocrin* or efavir* or DMP266* or DMP-266* or L-743?726* or L743?726* or EFV*).mp.	718
5	154598-52-4.mp.	0
6	4 or 5	718
7	3 and 6	696

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister 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	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zbAM

Die Suche nach registrierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel EVG/COBI/FTC/TAF erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Selektion erfolgte entsprechend der Teilpopulationen für Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) und für antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten getrennt. Die Suchen in den Portalen clinicaltrials.gov und WHO ICTRP wurden über die jeweilige „Advanced Search“-Funktion durchgeführt.

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

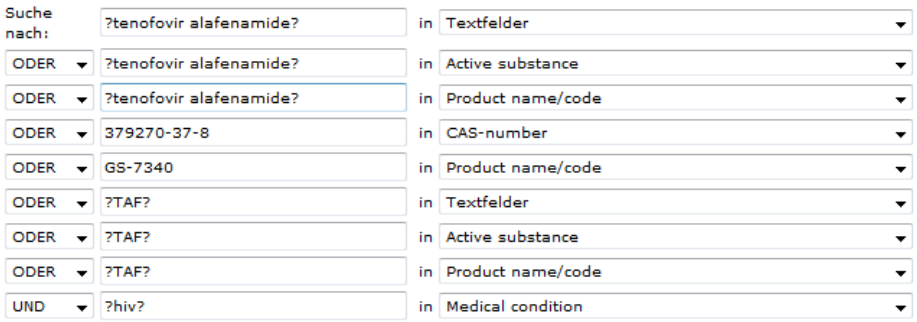
Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	20. Oktober 2015
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND tenofovir alafenamide OR TAF OR elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide [Intervention] AND acquired immunodeficiency syndrome OR hiv infection [Condition]
Treffer	24

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	20. Oktober 2015
Suchstrategie	"tenofovir alafenamide" OR TAF OR "379270-37-8" OR "GS-7340" [search query]
Treffer	18

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	20. Oktober 2015
Suchstrategie	tenofovir alafenamide OR TAF OR GS-7340 [Intervention] AND acquired immunodeficiency syndrome OR hiv infection [Condition] AND All [Recruitment Status]
Treffer	22

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	20. Oktober 2015
Suchstrategie	(((((((FT=?tenofovir alafenamide? OR (ASUINN=?"tenofovir alafenamide"? OR ASUSUPPCCODE=?"tenofovir alafenamide"? OR ASUODESCNAME=?"tenofovir alafenamide"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"tenofovir alafenamide"? OR MEDPROD:MPNAME=?"tenofovir alafenamide"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"tenofovir alafenamide"?)) OR ASUCASNR="379270-37-8"?) OR (MEDPROD:MPCODE="GS-7340"? OR MEDPROD:MPNAME="GS-7340"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="GS-7340"?)) OR FT=?TAF?) OR (ASUINN=?"TAF"? OR ASUSUPPCCODE=?"TAF"? OR ASUODESCNAME=?"TAF"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"TAF"? OR MEDPROD:MPNAME=?"TAF"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"TAF"?)) AND (GIMEDCOND=?hiv? OR GIMEDCONDLAY=?hiv?)
Treffer	7



Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche nach registrierten Studien mit der zVT EFV (in Kombination mit FTC/TDF oder ABC/3TC) im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert sind, erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Suchen in den Portalen clinicaltrials.gov und WHO ICTRP wurden über die jeweilige „Advanced Search"-Funktion durchgeführt.

Efavirenz

Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.2.1 durchgeführt.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	21. Oktober 2015
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND efavirenz OR EFV OR atripla [Intervention] AND acquired immunodeficiency syndrome OR hiv infection [Condition]
Treffer	376

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	21. Oktober 2015
Suchstrategie	efavirenz OR EFV OR atripla [search query]
Treffer	109

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	21. Oktober 2015
Suchstrategie	efavirenz OR EFV OR atripla [Intervention] AND acquired immunodeficiency syndrome OR hiv infection [Condition] AND All [Recruitment Status]
Treffer	333

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	21. Oktober 2015
Suchstrategie	(((((((FT=?efavirenz? OR (ASUINN=?"efavirenz"? OR ASUSUPPCCODE=?"efavirenz"? OR ASUODESCNAME=?"efavirenz"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"efavirenz"? OR MEDPROD:MPNAME=?"efavirenz"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"efavirenz"?)) OR ASUCASNR="154598-52-4"?) OR (MEDPROD:MPCODE=?"DMP-266"? OR MEDPROD:MPNAME=?"DMP-266"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"DMP-266"?)) OR FT=?EFV?) OR (MEDPROD:MPCODE=?"sustiva"? OR MEDPROD:MPNAME=?"sustiva"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"sustiva"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"atripla"? OR MEDPROD:MPNAME=?"atripla"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"atripla"?)) AND (GIMEDCOND=?hiv? OR GIMEDCONDLAY=?hiv?)

Suche nach:	?efavirenz?	in	Textfelder
ODER	?efavirenz?	in	Active substance
ODER	?efavirenz?	in	Product name/code
ODER	154598-52-4	in	CAS-number
ODER	?DMP-266?	in	Product name/code
ODER	?EFV?	in	Textfelder
ODER	?sustiva?	in	Product name/code
ODER	?atripla?	in	Product name/code
UND	?hiv?	in	Medical condition

Treffer	23

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zbAM

Antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsene

Es wurden keine Publikationen anhand des Volltextes ausgeschlossen.

Antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendliche

Es wurden keine Publikationen anhand des Volltextes ausgeschlossen.

Antiretroviral vorbehandelten Erwachsene

Es wurden keine Publikationen anhand des Volltextes ausgeschlossen.

Antiretroviral vorbehandelten Jugendliche

Es wurden keine Publikationen anhand des Volltextes ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach dem zbAM

Antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsene

Es wurden keine Publikationen anhand des Volltextes ausgeschlossen.

Suche nach der zVT

Antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsene

Tabelle 4-256 (Anhang): Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen aus der bibliographischen Literaturrecherche nach RCT aus der Suche nach der zVT bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen

Nummer	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
(1)	Wohl D. A. et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Single-Tablet Regimen Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF Versus Single-Tablet Regimen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF for Initial Treatment of HIV-1 Infection: Analysis of Week 144 Results. English Letter 65 3e118-e121, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2014.	A7

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 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 zbAM

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene

Register	**Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1**	**Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1**	**Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-13**
Clinicaltrials.gov	24	24 (Laufende Nr. 1-24)	0
ICTRP	22	22 (Laufende Nr. 25-46)	0
EU-CTR	18	18 (Laufende Nr. 47-64)	0
PharmNet.Bund	7	7 (Laufende Nr. 65-71)	0
Summe	Σ=71	Σ=71	Σ=0

Tabelle 4-257 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen

Nr.	**Studien-ID**	**Titel**	**Ausschluss-grund**
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036634	A2
(2)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289	A5
(3)	NCT01497899	Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen in HIV 1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497899	A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(4)	NCT01565850	Safety and Efficacy of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Cobicistat-boosted Darunavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed Dose Combination in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565850	A2
(5)	NCT01705574	Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Women. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705574	A1
(6)	NCT01780506	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780506	A3
(7)	NCT01797445	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797445	A3
(8)	NCT01815736	Open-Label Study to Evaluate Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815736	A1
(9)	NCT01818596	Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818596	A5
(10)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854775	A1
(11)	NCT01967940	Efficacy of Tenofovir Alafenamide Versus Placebo Added to a Failing Regimen Followed by Treatment With Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Plus Atazanavir in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Experienced Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967940	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(12)	NCT01968551	Phase 3 Open-Label Study to Evaluate Switching From Optimized Stable Antiretroviral Regimens Containing Darunavir to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) Plus Darunavir (DRV) in Treatment Experienced HIV-1 Positive Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968551	A1
(13)	NCT02071082	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071082	A5
(14)	NCT02121795	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Participants Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795	A1
(15)	NCT02269917	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Participants. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269917	A1
(16)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276612	A1
(17)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114	A1
(18)	NCT02345226	Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345226	A1
(19)	NCT02345252	Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345252	A1
(20)	NCT02357602	Dose Proportionality of TFV-DP After a Single Dose of GS-7340 in Women. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357602	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(21)	NCT02397694	Safety and Efficacy of GS-9883 + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694	A2
(22)	NCT02431247	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) Versus a Regimen Consisting of Darunavir/Cobicistat FDC With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate FDC in Treatment-naive HIV Type 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431247	A2
(23)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246	A1
(24)	NCT02556333	Safety and Efficacy of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Part of Salvage Antiretroviral Regimens in Patients With Uncontrolled Viremia and Drug-Resistant HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556333	A1
ICTRP			
(25)	EUCTR2013-002830-19-DE	A clinical research study involving an experimental drug named Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Single Tablet Regimen and Tenofovir Alafenamide Single Agent. This study evaluates if TAF SA is effective against HIV-1 infected subjects when added to subject's current antiretroviral regimen that is no longer effective to treat HIV-1 and if subjects can safely switch to E/C/F/TAF STR plus atazanavir without increasing the amount of virus in their blood. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002830-19-DE	A1
(26)	EUCTR2013-005138-39-BE	A study to see if HIV-1 positive subjects currently taking an anti-retroviral (ARV) regimen consisting of Truvada®, can safely switch to F/TAF without increasing the amount of HIV-1 in their blood. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005138-39-BE	A1
(27)	EUCTR2014-001193-34-ES	COMPARISON OF TWO ANTIRETROVIRAL ALTERNATIVE COMBINATIONS IN HIV-1 POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS: TENOFOVIR+EMTRICITABINE (TRUVADA®) + LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®) VS TENOFOVIR+EMTRICITABINA+ COBICISTAT + ELVITEGRAVIR (STRIBILD®). A PROSPECTIVE RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001193-34-ES	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(28)	EUCTR2014-003052-31-BE	Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003052-31-BE	A1
(29)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00036634	A2
(30)	NCT01497899	Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen in HIV 1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497899	A3
(31)	NCT01565850	Safety and Efficacy of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Cobicistat-boosted Darunavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed Dose Combination in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment Naive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565850	A2
(32)	NCT01705574	Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Women. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705574	A1
(33)	NCT01780506	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780506	A3
(34)	NCT01797445	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01797445	A3
(35)	NCT01815736	Open-Label Study to Evaluate Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01815736	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(36)	NCT01818596	Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818596	A5
(37)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854775	A1
(38)	NCT01968551	Phase 3 Open-Label Study to Evaluate Switching From Optimized Stable Antiretroviral Regimens Containing Darunavir to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) Plus Darunavir (DRV) in Treatment Experienced HIV-1 Positive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968551	A1
(39)	NCT02071082	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082	A5
(40)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276612	A1
(41)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285114	A1
(42)	NCT02345226	Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345226	A1
(43)	NCT02345252	Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345252	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(44)	NCT02397694	Safety and Efficacy of GS-9883 + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397694	A2
(45)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02469246	A2
(46)	NCT02556333	Safety and Efficacy of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Part of Salvage Antiretroviral Regimens in Patients With Uncontrolled Viremia and Drug-Resistant HIV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556333	A1
EU-CTR			
(47)	2012-003708-11	A Randomized, Double-blind Phase 3B Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtrici.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003708-11	A2
(48)	2012-004458-27	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir D.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004458-27	A3
(49)	2012-005114-20	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive S.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005114-20	A1
(50)	2013-000102-37	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir D.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000102-37	A3
(51)	2013-000516-25	A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients with Mild to Moderate Renal Impairment. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000516-25	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(52)	2013-000626-63	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63	A1
(53)	2013-000636-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10	A1
(54)	2013-002780-26	A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in H.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002780-26	A1
(55)	2013-002830-19	A Phase 3, Two-Part Study to Evaluate the Efficacy of Tenofovir Alafenamide versus Placebo Added to a Failing Regimen Followed by Treatment with Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alaf.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002830-19	A1
(56)	2013-005138-39	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens containing FTC/TDF. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005138-39	A1
(57)	2014-001193-34	COMPARISON OF TWO ANTIRETROVIRAL ALTERNATIVE COMBINATIONS IN HIV-1 POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS: TENOFOVIR+EMTRICITABINE (TRUVADA®) + LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®) VS TENOFOVIR+EMTRICITABINA+ COBICIS.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001193-34	A1
(58)	2014-002673-11	A Phase 2/3, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF in HIV-1 Infected Virologically Suppressed Adolescents. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002673-11	A1
(59)	2014-003052-31	A Phase 3, randomized, active-controlled, open-label study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of switching to a darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) o.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003052-31	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(60)	2014-004545-27	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positiv.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004545-27	A1
(61)	2014-004779-21	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate Switching from a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Em.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004779-21	A1
(62)	2015-000754-38	A Phase 3, randomized, active-controlled, double-blind study to evaluate efficacy and safety of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) once daily fixed dose combinatio.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000754-38	A2
(63)	2015-000871-28	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens containing ABC/3TC. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000871-28	A1
(64)	2015-001339-19	A Phase 2/3, Open-Label, Multi-Cohort Switch Study to Evaluate Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001339-19	A1
PharmNet.Bund			
(65)	2012-004458-27	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment- Naïve Adults. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3
(66)	2012-005114-20	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(67)	2013-000102-37	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment- Naïve Adults. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(68)	2013-000516-25	A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients with Mild to Moderate Renal Impairment. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(69)	2013-002830-19	A Phase 3, Two-Part Study to Evaluate the Efficacy of Tenofovir Alafenamide versus Placebo Added to a Failing Regimen Followed by Treatment with Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide plus Atazanavir in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Experienced Adults. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(70)	2014-004779-21	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate Switching from a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) toEmtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Subjects. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(71)	2015-000871-28	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Switch Study to EvaluateF/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are VirologicallySuppressed on Regimens containing ABC/3TC. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-13
Clinicaltrials.gov	24	24 (Laufende Nr. 72-95)	0
ICTRP	22	22 (Laufende Nr. 96-117)	0
EU-CTR	18	18 (Laufende Nr. 118-135)	0
PharmNet.Bund	7	7 (Laufende Nr. 136-142)	0
Summe	Σ=71	Σ=71	Σ=0

Tabelle 4-258 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
Clinicaltrials.gov			
(72)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036634	A1
(73)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289	A5
(74)	NCT01497899	Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen in HIV 1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497899	A1
(75)	NCT01565850	Safety and Efficacy of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Cobicistat-boosted Darunavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed Dose Combination in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565850	A1
(76)	NCT01705574	Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Women. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705574	A1
(77)	NCT01780506	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780506	A1
(78)	NCT01797445	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797445	A1
(79)	NCT01815736	Open-Label Study to Evaluate Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815736	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(80)	NCT01818596	Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818596	A1
(81)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854775	A5
(82)	NCT01967940	Efficacy of Tenofovir Alafenamide Versus Placebo Added to a Failing Regimen Followed by Treatment With Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Plus Atazanavir in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Experienced Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967940	A1
(83)	NCT01968551	Phase 3 Open-Label Study to Evaluate Switching From Optimized Stable Antiretroviral Regimens Containing Darunavir to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) Plus Darunavir (DRV) in Treatment Experienced HIV-1 Positive Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968551	A1
(84)	NCT02071082	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071082	A1
(85)	NCT02121795	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Participants Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795	A1
(86)	NCT02269917	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Participants. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269917	A1
(87)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276612	A1
(88)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(89)	NCT02345226	Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345226	A1
(90)	NCT02345252	Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345252	A1
(91)	NCT02357602	Dose Proportionality of TFV-DP After a Single Dose of GS-7340 in Women. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357602	A1
(92)	NCT02397694	Safety and Efficacy of GS-9883 + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694	A1
(93)	NCT02431247	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) Versus a Regimen Consisting of Darunavir/Cobicistat FDC With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate FDC in Treatment-naive HIV Type 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431247	A1
(94)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246	A1
(95)	NCT02556333	Safety and Efficacy of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Part of Salvage Antiretroviral Regimens in Patients With Uncontrolled Viremia and Drug-Resistant HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556333	A5
ICTRP			
(96)	EUCTR2013-002830-19-DE	A clinical research study involving an experimental drug named Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Single Tablet Regimen and Tenofovir Alafenamide Single Agent. This study evaluates if TAF SA is effective against HIV-1 infected subjects when added to subject's current antiretroviral regimen that is no longer effective to treat HIV-1 and if subjects can safely switch to E/C/F/TAF STR plus atazanavir without increasing the amount of virus in their blood. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002830-19-DE	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(97)	EUCTR2013-005138-39-BE	A study to see if HIV-1 positive subjects currently taking an anti-retroviral (ARV) regimen consisting of Truvada®, can safely switch to F/TAF without increasing the amount of HIV-1 in their blood. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005138-39-BE	A1
(98)	EUCTR2014-001193-34-ES	COMPARISON OF TWO ANTIRETROVIRAL ALTERNATIVE COMBINATIONS IN HIV-1 POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS: TENOFOVIR+EMTRICITABINE (TRUVADA®) + LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®) VS TENOFOVIR+EMTRICITABINA+ COBICISTAT + ELVITEGRAVIR (STRIBILD®). A PROSPECTIVE RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001193-34-ES	A1
(99)	EUCTR2014-003052-31-BE	Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003052-31-BE	A1
(100)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00036634	A1
(101)	NCT01497899	Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen in HIV 1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497899	A1
(102)	NCT01565850	Safety and Efficacy of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Cobicistat-boosted Darunavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed Dose Combination in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment Naive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565850	A1
(103)	NCT01705574	Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Women. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705574	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(104)	NCT01780506	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780506	A1
(105)	NCT01797445	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01797445	A1
(106)	NCT01815736	Open-Label Study to Evaluate Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01815736	A1
(107)	NCT01818596	Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818596	A1
(108)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854775	A5
(109)	NCT01968551	Phase 3 Open-Label Study to Evaluate Switching From Optimized Stable Antiretroviral Regimens Containing Darunavir to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) Plus Darunavir (DRV) in Treatment Experienced HIV-1 Positive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968551	A1
(110)	NCT02071082	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082	A1
(111)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276612	A1
(112)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285114	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(113)	NCT02345226	Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345226	A1
(114)	NCT02345252	Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345252	A1
(115)	NCT02397694	Safety and Efficacy of GS-9883 + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397694	A1
(116)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02469246	A1
(117)	NCT02556333	Safety and Efficacy of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Part of Salvage Antiretroviral Regimens in Patients With Uncontrolled Viremia and Drug-Resistant HIV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556333	A5
EU-CTR			
(118)	2012-003708-11	A Randomized, Double-blind Phase 3B Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtrici.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003708-11	A1
(119)	2012-004458-27	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir D.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004458-27	A1
(120)	2012-005114-20	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive S.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005114-20	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(121)	2013-000102-37	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir D.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000102-37	A1
(122)	2013-000516-25	A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients with Mild to Moderate Renal Impairment. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000516-25	A1
(123)	2013-000626-63	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63	A1
(124)	2013-000636-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10	A1
(125)	2013-002780-26	A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in H.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002780-26	A5
(126)	2013-002830-19	A Phase 3, Two-Part Study to Evaluate the Efficacy of Tenofovir Alafenamide versus Placebo Added to a Failing Regimen Followed by Treatment with Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alaf.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002830-19	A1
(127)	2013-005138-39	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens containing FTC/TDF. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005138-39	A1
(128)	2014-001193-34	COMPARISON OF TWO ANTIRETROVIRAL ALTERNATIVE COMBINATIONS IN HIV-1 POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS: TENOFOVIR+EMTRICITABINE (TRUVADA®) + LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®) VS TENOFOVIR+EMTRICITABINA+ COBICIS.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001193-34	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(129)	2014-002673-11	A Phase 2/3, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF in HIV-1 Infected Virologically Suppressed Adolescents. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002673-11	A5
(130)	2014-003052-31	A Phase 3, randomized, active-controlled, open-label study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of switching to a darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) o.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003052-31	A1
(131)	2014-004545-27	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positiv.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004545-27	A1
(132)	2014-004779-21	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate Switching from a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Em.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004779-21	A1
(133)	2015-000754-38	A Phase 3, randomized, active-controlled, double-blind study to evaluate efficacy and safety of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) once daily fixed dose combinatio.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000754-38	A1
(134)	2015-000871-28	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens containing ABC/3TC. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000871-28	A1
(135)	2015-001339-19	A Phase 2/3, Open-Label, Multi-Cohort Switch Study to Evaluate Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001339-19	A1
PharmNet.Bund			
(136)	2012-004458-27	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(137)	2012-005114-20	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(138)	2013-000102-37	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(139)	2013-000516-25	A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients with Mild to Moderate Renal Impairment. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(140)	2013-002830-19	A Phase 3, Two-Part Study to Evaluate the Efficacy of Tenofovir Alafenamide versus Placebo Added to a Failing Regimen Followed by Treatment with Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide plus Atazanavir in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Experienced Adults. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(141)	2014-004779-21	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate Switching from a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) toEmtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Subjects. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(142)	2015-000871-28	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Switch Study to EvaluateF/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are VirologicallySuppressed on Regimens containing ABC/3TC. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene

Register	**Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1**	**Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1**	**Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-13**
Clinicaltrials.gov	24	23 (Laufende Nr. 143-165)	1
ICTRP	22	21 (Laufende Nr. 166-186)	1
EU-CTR	18	17 (Laufende Nr. 187-203)	1
PharmNet.Bund	7	6 (Laufende Nr. 204-209)	1
Summe	Σ=71	Σ=67	Σ=4

Tabelle 4-259 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen

Nr.	**Studien-ID**	**Titel**	**Ausschluss-grund**
Clinicaltrials.gov			
(143)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036634	A1
(144)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289	A5
(145)	NCT01497899	Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen in HIV 1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497899	A1
(146)	NCT01565850	Safety and Efficacy of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Cobicistat-boosted Darunavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed Dose Combination in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565850	A1
(147)	NCT01705574	Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Women. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705574	A4

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(148)	NCT01780506	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780506	A1
(149)	NCT01797445	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797445	A1
(150)	NCT01818596	Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818596	A5
(151)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854775	A1
(152)	NCT01967940	Efficacy of Tenofovir Alafenamide Versus Placebo Added to a Failing Regimen Followed by Treatment With Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Plus Atazanavir in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Experienced Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967940	A2
(153)	NCT01968551	Phase 3 Open-Label Study to Evaluate Switching From Optimized Stable Antiretroviral Regimens Containing Darunavir to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) Plus Darunavir (DRV) in Treatment Experienced HIV-1 Positive Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968551	A2
(154)	NCT02071082	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071082	A5
(155)	NCT02121795	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Participants Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(156)	NCT02269917	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Participants. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269917	A2
(157)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276612	A1
(158)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114	A1
(159)	NCT02345226	Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345226	A2
(160)	NCT02345252	Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345252	A2
(161)	NCT02357602	Dose Proportionality of TFV-DP After a Single Dose of GS-7340 in Women. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357602	A1
(162)	NCT02397694	Safety and Efficacy of GS-9883 + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694	A1
(163)	NCT02431247	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) Versus a Regimen Consisting of Darunavir/Cobicistat FDC With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate FDC in Treatment-naive HIV Type 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431247	A1
(164)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(165)	NCT02556333	Safety and Efficacy of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Part of Salvage Antiretroviral Regimens in Patients With Uncontrolled Viremia and Drug-Resistant HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556333	A5
ICTRP			
(166)	EUCTR2013-002830-19-DE	A clinical research study involving an experimental drug named Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Single Tablet Regimen and Tenofovir Alafenamide Single Agent. This study evaluates if TAF SA is effective against HIV-1 infected subjects when added to subject's current antiretroviral regimen that is no longer effective to treat HIV-1 and if subjects can safely switch to E/C/F/TAF STR plus atazanavir without increasing the amount of virus in their blood. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002830-19-DE	A5
(167)	EUCTR2013-005138-39-BE	A study to see if HIV-1 positive subjects currently taking an anti-retroviral (ARV) regimen consisting of Truvada®, can safely switch to F/TAF without increasing the amount of HIV-1 in their blood. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005138-39-BE	A2
(168)	EUCTR2014-001193-34-ES	COMPARISON OF TWO ANTIRETROVIRAL ALTERNATIVE COMBINATIONS IN HIV-1 POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS: TENOFOVIR+EMTRICITABINE (TRUVADA®) + LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®) VS TENOFOVIR+EMTRICITABINA+ COBICISTAT + ELVITEGRAVIR (STRIBILD®). A PROSPECTIVE RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001193-34-ES	A1
(169)	EUCTR2014-003052-31-BE	Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003052-31-BE	A2
(170)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00036634	A1
(171)	NCT01497899	Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen in HIV 1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497899	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(172)	NCT01565850	Safety and Efficacy of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Cobicistat-boosted Darunavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed Dose Combination in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment Naive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565850	A1
(173)	NCT01705574	Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Women. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705574	A4
(174)	NCT01780506	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780506	A1
(175)	NCT01797445	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01797445	A1
(176)	NCT01818596	Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818596	A5
(177)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854775	A1
(178)	NCT01968551	Phase 3 Open-Label Study to Evaluate Switching From Optimized Stable Antiretroviral Regimens Containing Darunavir to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) Plus Darunavir (DRV) in Treatment Experienced HIV-1 Positive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968551	A2
(179)	NCT02071082	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(180)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276612	A1
(181)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285114	A1
(182)	NCT02345226	Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345226	A2
(183)	NCT02345252	Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345252	A2
(184)	NCT02397694	Safety and Efficacy of GS-9883 + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397694	A1
(185)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02469246	A1
(186)	NCT02556333	Safety and Efficacy of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Part of Salvage Antiretroviral Regimens in Patients With Uncontrolled Viremia and Drug-Resistant HIV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556333	A5
EU-CTR			
(187)	2012-003708-11	A Randomized, Double-blind Phase 3B Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtrici.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003708-11	A1
(188)	2012-004458-27	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir D.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004458-27	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(189)	2013-000102-37	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir D.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000102-37	A1
(190)	2013-000516-25	A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients with Mild to Moderate Renal Impairment. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000516-25	A5
(191)	2013-000626-63	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63	A1
(192)	2013-000636-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10	A1
(193)	2013-002780-26	A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in H.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002780-26	A1
(194)	2013-002830-19	A Phase 3, Two-Part Study to Evaluate the Efficacy of Tenofovir Alafenamide versus Placebo Added to a Failing Regimen Followed by Treatment with Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alaf.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002830-19	A2
(195)	2013-005138-39	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens containing FTC/TDF. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005138-39	A2
(196)	2014-001193-34	COMPARISON OF TWO ANTIRETROVIRAL ALTERNATIVE COMBINATIONS IN HIV-1 POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS: TENOFOVIR+EMTRICITABINE (TRUVADA®) + LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®) VS TENOFOVIR+EMTRICITABINA+ COBICIS.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001193-34	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(197)	2014-002673-11	A Phase 2/3, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF in HIV-1 Infected Virologically Suppressed Adolescents. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002673-11	A1
(198)	2014-003052-31	A Phase 3, randomized, active-controlled, open-label study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of switching to a darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) o.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003052-31	A2
(199)	2014-004545-27	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positiv.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004545-27	A2
(200)	2014-004779-21	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate Switching from a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Em.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004779-21	A2
(201)	2015-000754-38	A Phase 3, randomized, active-controlled, double-blind study to evaluate efficacy and safety of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) once daily fixed dose combinatio.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000754-38	A1
(202)	2015-000871-28	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens containing ABC/3TC. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000871-28	A2
(203)	2015-001339-19	A Phase 2/3, Open-Label, Multi-Cohort Switch Study to Evaluate Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001339-19	A1
PharmNet.Bund			
(204)	2012-004458-27	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(205)	2013-000102-37	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(206)	2013-000516-25	A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients with Mild to Moderate Renal Impairment. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(207)	2013-002830-19	A Phase 3, Two-Part Study to Evaluate the Efficacy of Tenofovir Alafenamide versus Placebo Added to a Failing Regimen Followed by Treatment with Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide plus Atazanavir in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Experienced Adults. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(208)	2014-004779-21	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate Switching from a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) toEmtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Subjects. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(209)	2015-000871-28	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Switch Study to EvaluateF/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are VirologicallySuppressed on Regimens containing ABC/3TC. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2

Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-13
Clinicaltrials.gov	24	24 (Laufende Nr. 210-233)	0
ICTRP	22	22 (Laufende Nr. 234-255)	0
EU-CTR	18	18 (Laufende Nr. 256-273)	0
PharmNet.Bund	7	7 (Laufende Nr. 274-280)	0
Summe	Σ=71	Σ=71	Σ=0

Tabelle 4-260 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zbAM – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
Clinicaltrials.gov			
(210)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036634	A1
(211)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289	A5
(212)	NCT01497899	Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen in HIV 1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497899	A1
(213)	NCT01565850	Safety and Efficacy of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Cobicistat-boosted Darunavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed Dose Combination in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565850	A1
(214)	NCT01705574	Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Women. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705574	A1
(215)	NCT01780506	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780506	A1
(216)	NCT01797445	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797445	A1
(217)	NCT01815736	Open-Label Study to Evaluate Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815736	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(218)	NCT01818596	Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818596	A1
(219)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854775	A1
(220)	NCT01967940	Efficacy of Tenofovir Alafenamide Versus Placebo Added to a Failing Regimen Followed by Treatment With Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Plus Atazanavir in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Experienced Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967940	A1
(221)	NCT01968551	Phase 3 Open-Label Study to Evaluate Switching From Optimized Stable Antiretroviral Regimens Containing Darunavir to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) Plus Darunavir (DRV) in Treatment Experienced HIV-1 Positive Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968551	A1
(222)	NCT02071082	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071082	A1
(223)	NCT02121795	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Participants Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795	A1
(224)	NCT02269917	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Participants. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269917	A1
(225)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276612	A5
(226)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(227)	NCT02345226	Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345226	A1
(228)	NCT02345252	Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345252	A1
(229)	NCT02357602	Dose Proportionality of TFV-DP After a Single Dose of GS-7340 in Women. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357602	A1
(230)	NCT02397694	Safety and Efficacy of GS-9883 + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694	A1
(231)	NCT02431247	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) Versus a Regimen Consisting of Darunavir/Cobicistat FDC With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate FDC in Treatment-naive HIV Type 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431247	A1
(232)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246	A1
(233)	NCT02556333	Safety and Efficacy of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Part of Salvage Antiretroviral Regimens in Patients With Uncontrolled Viremia and Drug-Resistant HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556333	A5
ICTRP			
(234)	EUCTR2013-002830-19-DE	A clinical research study involving an experimental drug named Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Single Tablet Regimen and Tenofovir Alafenamide Single Agent. This study evaluates if TAF SA is effective against HIV-1 infected subjects when added to subject's current antiretroviral regimen that is no longer effective to treat HIV-1 and if subjects can safely switch to E/C/F/TAF STR plus atazanavir without increasing the amount of virus in their blood. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002830-19-DE	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(235)	EUCTR2013-005138-39-BE	A study to see if HIV-1 positive subjects currently taking an anti-retroviral (ARV) regimen consisting of Truvada®, can safely switch to F/TAF without increasing the amount of HIV-1 in their blood. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005138-39-BE	A1
(236)	EUCTR2014-001193-34-ES	COMPARISON OF TWO ANTIRETROVIRAL ALTERNATIVE COMBINATIONS IN HIV-1 POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS: TENOFOVIR+EMTRICITABINE (TRUVADA®) + LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®) VS TENOFOVIR+EMTRICITABINA+ COBICISTAT + ELVITEGRAVIR (STRIBILD®). A PROSPECTIVE RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001193-34-ES	A1
(237)	EUCTR2014-003052-31-BE	Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003052-31-BE	A1
(238)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00036634	A1
(239)	NCT01497899	Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen in HIV 1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497899	A1
(240)	NCT01565850	Safety and Efficacy of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Cobicistat-boosted Darunavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed Dose Combination in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment Naive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565850	A1
(241)	NCT01705574	Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Women. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705574	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(242)	NCT01780506	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780506	A1
(243)	NCT01797445	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01797445	A1
(244)	NCT01815736	Open-Label Study to Evaluate Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01815736	A1
(245)	NCT01818596	Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818596	A1
(246)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854775	A1
(247)	NCT01968551	Phase 3 Open-Label Study to Evaluate Switching From Optimized Stable Antiretroviral Regimens Containing Darunavir to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) Plus Darunavir (DRV) in Treatment Experienced HIV-1 Positive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968551	A1
(248)	NCT02071082	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082	A1
(249)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276612	A5
(250)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285114	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(251)	NCT02345226	Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345226	A1
(252)	NCT02345252	Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345252	A1
(253)	NCT02397694	Safety and Efficacy of GS-9883 + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397694	A1
(254)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02469246	A1
(255)	NCT02556333	Safety and Efficacy of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Part of Salvage Antiretroviral Regimens in Patients With Uncontrolled Viremia and Drug-Resistant HIV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556333	A5
EU-CTR			
(256)	2012-003708-11	A Randomized, Double-blind Phase 3B Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtrici.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003708-11	A1
(257)	2012-004458-27	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir D.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004458-27	A1
(258)	2012-005114-20	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive S.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005114-20	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(259)	2013-000102-37	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir D.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000102-37	A1
(260)	2013-000516-25	A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients with Mild to Moderate Renal Impairment. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000516-25	A1
(261)	2013-000626-63	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63	A1
(262)	2013-000636-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10	A1
(263)	2013-002780-26	A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in H.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002780-26	A1
(264)	2013-002830-19	A Phase 3, Two-Part Study to Evaluate the Efficacy of Tenofovir Alafenamide versus Placebo Added to a Failing Regimen Followed by Treatment with Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alaf.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002830-19	A1
(265)	2013-005138-39	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens containing FTC/TDF. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005138-39	A1
(266)	2014-001193-34	COMPARISON OF TWO ANTIRETROVIRAL ALTERNATIVE COMBINATIONS IN HIV-1 POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS: TENOFOVIR+EMTRICITABINE (TRUVADA®) + LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®) VS TENOFOVIR+EMTRICITABINA+ COBICIS.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001193-34	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(267)	2014-002673-11	A Phase 2/3, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF in HIV-1 Infected Virologically Suppressed Adolescents. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002673-11	A5
(268)	2014-003052-31	A Phase 3, randomized, active-controlled, open-label study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of switching to a darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) o.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003052-31	A1
(269)	2014-004545-27	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positiv.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004545-27	A1
(270)	2014-004779-21	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate Switching from a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Em.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004779-21	A1
(271)	2015-000754-38	A Phase 3, randomized, active-controlled, double-blind study to evaluate efficacy and safety of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) once daily fixed dose combinatio.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000754-38	A1
(272)	2015-000871-28	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens containing ABC/3TC. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000871-28	A1
(273)	2015-001339-19	A Phase 2/3, Open-Label, Multi-Cohort Switch Study to Evaluate Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001339-19	A2
PharmNet.Bund			
(274)	2012-004458-27	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(275)	2012-005114-20	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(276)	2013-000102-37	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(277)	2013-000516-25	A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients with Mild to Moderate Renal Impairment. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(278)	2013-002830-19	A Phase 3, Two-Part Study to Evaluate the Efficacy of Tenofovir Alafenamide versus Placebo Added to a Failing Regimen Followed by Treatment with Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide plus Atazanavir in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Experienced Adults. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(279)	2014-004779-21	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate Switching from a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) toEmtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Subjects. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(280)	2015-000871-28	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Switch Study to EvaluateF/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are VirologicallySuppressed on Regimens containing ABC/3TC. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach dem zbAM

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene

Register	**Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B2**	**Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D2**	**Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-60**
Clinicaltrials.gov	24	21 (Laufende Nr. 1-21)	3
ICTRP	22	19 (Laufende Nr. 22-40)	3
EU-CTR	18	16 (Laufende Nr. 41-56)	2
PharmNet.Bund	7	5 (Laufende Nr. 57-61)	2
Summe	Σ=71	Σ=61	Σ=10

Tabelle 4-261 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche für indirekte Vergleiche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen

Nr.	**Studien-ID**	**Titel**	**Ausschluss-grund**
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036634	A2
(2)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289	A5
(3)	NCT01565850	Safety and Efficacy of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Cobicistat-boosted Darunavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed Dose Combination in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565850	A2
(4)	NCT01705574	Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Women. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705574	A1
(5)	NCT01815736	Open-Label Study to Evaluate Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815736	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(6)	NCT01818596	Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818596	A5
(7)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854775	A1
(8)	NCT01967940	Efficacy of Tenofovir Alafenamide Versus Placebo Added to a Failing Regimen Followed by Treatment With Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Plus Atazanavir in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Experienced Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967940	A1
(9)	NCT01968551	Phase 3 Open-Label Study to Evaluate Switching From Optimized Stable Antiretroviral Regimens Containing Darunavir to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) Plus Darunavir (DRV) in Treatment Experienced HIV-1 Positive Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968551	A1
(10)	NCT02071082	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071082	A5
(11)	NCT02121795	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Participants Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795	A1
(12)	NCT02269917	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Participants. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269917	A1
(13)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276612	A1
(14)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(15)	NCT02345226	Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345226	A1
(16)	NCT02345252	Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345252	A1
(17)	NCT02357602	Dose Proportionality of TFV-DP After a Single Dose of GS-7340 in Women. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357602	A1
(18)	NCT02397694	Safety and Efficacy of GS-9883 + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694	A2
(19)	NCT02431247	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) Versus a Regimen Consisting of Darunavir/Cobicistat FDC With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate FDC in Treatment-naive HIV Type 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431247	A2
(20)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246	A1
(21)	NCT02556333	Safety and Efficacy of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Part of Salvage Antiretroviral Regimens in Patients With Uncontrolled Viremia and Drug-Resistant HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556333	A1
ICTRP			
(22)	EUCTR2013-002830-19-DE	A clinical research study involving an experimental drug named Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Single Tablet Regimen and Tenofovir Alafenamide Single Agent. This study evaluates if TAF SA is effective against HIV-1 infected subjects when added to subject's current antiretroviral regimen that is no longer effective to treat HIV-1 and if subjects can safely switch to E/C/F/TAF STR plus atazanavir without increasing the amount of virus in their blood. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002830-19-DE	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(23)	EUCTR2013-005138-39-BE	A study to see if HIV-1 positive subjects currently taking an anti-retroviral (ARV) regimen consisting of Truvada®, can safely switch to F/TAF without increasing the amount of HIV-1 in their blood. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005138-39-BE	A1
(24)	EUCTR2014-001193-34-ES	COMPARISON OF TWO ANTIRETROVIRAL ALTERNATIVE COMBINATIONS IN HIV-1 POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS: TENOFOVIR+EMTRICITABINE (TRUVADA®) + LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®) VS TENOFOVIR+EMTRICITABINA+ COBICISTAT + ELVITEGRAVIR (STRIBILD®). A PROSPECTIVE RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001193-34-ES	A1
(25)	EUCTR2014-003052-31-BE	Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003052-31-BE	A1
(26)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00036634	A2
(27)	NCT01565850	Safety and Efficacy of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/GS-7340 Single Tablet Regimen Versus Cobicistat-boosted Darunavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed Dose Combination in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment Naive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565850	A2
(28)	NCT01705574	Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Women. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705574	A1
(29)	NCT01815736	Open-Label Study to Evaluate Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01815736	A1
(30)	NCT01818596	Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818596	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(31)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854775	A1
(32)	NCT01968551	Phase 3 Open-Label Study to Evaluate Switching From Optimized Stable Antiretroviral Regimens Containing Darunavir to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) Plus Darunavir (DRV) in Treatment Experienced HIV-1 Positive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968551	A1
(33)	NCT02071082	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082	A5
(34)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276612	A1
(35)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285114	A1
(36)	NCT02345226	Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345226	A1
(37)	NCT02345252	Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345252	A1
(38)	NCT02397694	Safety and Efficacy of GS-9883 + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397694	A2
(39)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02469246	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(40)	NCT02556333	Safety and Efficacy of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Part of Salvage Antiretroviral Regimens in Patients With Uncontrolled Viremia and Drug-Resistant HIV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556333	A1
EU-CTR			
(41)	2012-003708-11	A Randomized, Double-blind Phase 3B Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtrici.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003708-11	A2
(42)	2012-005114-20	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive S.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005114-20	A1
(43)	2013-000516-25	A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients with Mild to Moderate Renal Impairment. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000516-25	A5
(44)	2013-000626-63	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63	A1
(45)	2013-000636-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10	A1
(46)	2013-002780-26	A Phase 2/3, Open-Label Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in H.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002780-26	A1
(47)	2013-002830-19	A Phase 3, Two-Part Study to Evaluate the Efficacy of Tenofovir Alafenamide versus Placebo Added to a Failing Regimen Followed by Treatment with Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alaf.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002830-19	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(48)	2013-005138-39	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens containing FTC/TDF. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005138-39	A1
(49)	2014-001193-34	COMPARISON OF TWO ANTIRETROVIRAL ALTERNATIVE COMBINATIONS IN HIV-1 POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS: TENOFOVIR+EMTRICITABINE (TRUVADA®) + LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®) VS TENOFOVIR+EMTRICITABINA+ COBICIS.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001193-34	A1
(50)	2014-002673-11	A Phase 2/3, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF in HIV-1 Infected Virologically Suppressed Adolescents. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002673-11	A1
(51)	2014-003052-31	A Phase 3, randomized, active-controlled, open-label study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of switching to a darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) o.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003052-31	A1
(52)	2014-004545-27	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positiv.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004545-27	A1
(53)	2014-004779-21	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate Switching from a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Em.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004779-21	A1
(54)	2015-000754-38	A Phase 3, randomized, active-controlled, double-blind study to evaluate efficacy and safety of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) once daily fixed dose combinatio.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000754-38	A2
(55)	2015-000871-28	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens containing ABC/3TC. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000871-28	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(56)	2015-001339-19	A Phase 2/3, Open-Label, Multi-Cohort Switch Study to Evaluate Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001339-19	A1
PharmNet.Bund			
(57)	2012-005114-20	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(58)	2013-000516-25	A Phase 3 Open-label Safety Study of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1 Positive Patients with Mild to Moderate Renal Impairment. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(59)	2013-002830-19	A Phase 3, Two-Part Study to Evaluate the Efficacy of Tenofovir Alafenamide versus Placebo Added to a Failing Regimen Followed by Treatment with Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide plus Atazanavir in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Experienced Adults. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(60)	2014-004779-21	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate Switching from a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) toEmtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Subjects. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(61)	2015-000871-28	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Switch Study to EvaluateF/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are VirologicallySuppressed on Regimens containing ABC/3TC. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 20.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Suche nach der zVT

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene

Register	**Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B2**	**Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D2**	**Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-60**
Clinicaltrials.gov	376	374 (Laufende Nr. 62-435)	2
ICTRP	333	331 (Laufende Nr. 436-766)	2
EU-CTR	109	109 (Laufende Nr. 767-875)	0
PharmNet.Bund	23	23 (Laufende Nr. 876-898)	0
Summe	Σ=841	Σ=837	Σ=4

Tabelle 4-262 (Anhang): Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche für indirekte Vergleiche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT EFV bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen

Nr.	**Studien-ID**	**Titel**	**Ausschluss-grund**
Clinicaltrials.gov			
(62)	NCT00000885	Treatment Success and Failure in HIV-Infected Subjects Receiving Indinavir in Combination With Nucleoside Analogs: A Rollover Study for ACTG 320. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000885	A1
(63)	NCT00000893	Safety, Tolerability, and Anti-HIV Activity of DMP 266 (Efavirenz) in Combination With Nelfinavir in HIV-Positive Children. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000893	A1
(64)	NCT00000903	Addition of Efavirenz or Nelfinavir to a Lamivudine/Zidovudine/Indinavir HIV Treatment Regimen. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000903	A3
(65)	NCT00000912	A Study on Amprenavir in Combination With Other Anti-HIV Drugs in HIV-Positive Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000912	A2
(66)	NCT00000914	A Study of the Effectiveness of Different Anti-HIV Treatments in HIV-Positive Individuals Who Have Been on a Protease Inhibitor-Containing Drug Regimen for at Least 16 Weeks. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000914	A1
(67)	NCT00000918	A Study to Compare The Ability of Different Anti-HIV Drugs to Decrease Viral Load After Nelfinavir (an Anti-HIV Drug)Treatment Failure. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000918	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(68)	NCT00000919	A Study to Evaluate Various Combinations of Anti-HIV Medications to Treat Early HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000919	A5
(69)	NCT00000922	A Study to Evaluate the Long-Term Effectiveness of Three Anti-HIV Drug Regimens in HIV Infected Patients Who Have Never Been Exposed to Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000922	A3
(70)	NCT00000939	A Study to Compare the Effectiveness of Different Anti-HIV Drug Regimens in Keeping Levels of HIV in the Blood as Low as Possible. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000939	A1
(71)	NCT00001086	A Study of Abacavir Plus Indinavir Sulfate Plus Efavirenz in HIV-Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001086	A2
(72)	NCT00001087	The Effectiveness of Nelfinavir and Efavirenz, Used Alone or Together, Combined With Other Anti-HIV Drugs in Patients Who Have Taken Anti-HIV Drugs. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001087	A3
(73)	NCT00001119	Effects on the Immune System of Anti-HIV Drugs in Patients Recently Infected With HIV. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001119	A5
(74)	NCT00001122	A Study of an Adherence Plan to Help HIV-Positive Patients Take Their First Anti-HIV Medications Correctly. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001122	A2
(75)	NCT00001758	Continued Antiretroviral Therapy With Abacavir, Amprenavir and Efavirenz. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001758	A3
(76)	NCT00001766	Drug Interactions Among Anti-HIV Agents. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001766	A5
(77)	NCT00001818	Combination Drug Treatment of Pediatric HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001818	A1
(78)	NCT00002213	The Safety and Effectiveness of 1592U89 Plus 141W94 Plus DMP 266 in Patients With HIV Who Developed a Resistance to Protease Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002213	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(79)	NCT00002220	Indinavir Plus Efavirenz Plus Adefovir Dipivoxil in HIV-Infected Patients Who Have Not Had Success With Nelfinavir. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002220	A1
(80)	NCT00002225	A Study of Efavirenz in Combination With Stavudine and Didanosine. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002225	A2
(81)	NCT00002227	A Study of Efavirenz in HIV-Infected Patients Who Have Never Taken Anti-HIV Drugs. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002227	A2
(82)	NCT00002230	A Randomized, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Efavirenz, Didanosine, and Stavudine in Combination With or Without Hydroxyurea in Antiretroviral Naive or Experienced HIV-Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002230	A2
(83)	NCT00002234	Safety and Effectiveness of Giving an Anti-HIV Drug Combination of Adefovir Dipivoxil Plus Didanosine Plus Efavirenz Plus Lamivudine Once Daily to HIV-Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002234	A5
(84)	NCT00002235	A Study on the Safety and Effectiveness of Twice-Daily Nelfinavir Plus Twice-Daily Indinavir Plus Efavirenz in HIV-Positive Patients Who Have Never Taken Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) or Protease Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002235	A2
(85)	NCT00002239	A Study to Compare Three Doses of T-20 When Given in Combination With Abacavir, Amprenavir, Ritonavir, and Efavirenz to HIV-Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002239	A2
(86)	NCT00002362	A Comparison of Emtricitabine and Abacavir Used in a Three-Drug Combination in HIV-Infected Patients Who Have Never Taken Anti-HIV Drugs. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002362	A5
(87)	NCT00002387	The Safety and Effectiveness of Indinavir Sulfate Plus Efavirenz. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002387	A2
(88)	NCT00002393	A Study of Indinavir Taken With or Without DMP 266. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002393	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(89)	NCT00002410	A Study of Three Different Anti-HIV Drug Combinations in HIV-Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002410	A2
(90)	NCT00002419	Safety and Effectiveness of Giving Adefovir Dipivoxil Plus Abacavir Plus Efavirenz Plus Amprenavir to HIV-Infected Patients Who Have Failed to Respond to Previous Protease Inhibitor Treatment. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002419	A1
(91)	NCT00002447	A Study to Compare Two Anti-HIV Drug Combinations. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002447	A2
(92)	NCT00002448	A Study to Compare the Effects of Two Anti-HIV Drug Combinations on the Immune Systems of HIV-Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002448	A5
(93)	NCT00004582	ABT-378/Ritonavir and Efavirenz in HIV-Infected Patients Who Have Taken More Than One Protease Inhibitor in the Past. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004582	A1
(94)	NCT00004585	A Study of the Safety and Effectiveness of Combination Anti-HIV Therapy in HIV-Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004585	A2
(95)	NCT00004852	Safety and Effectiveness of Lamivudine When Given Once a Day Versus Twice a Day in Combination With Other Anti-HIV Drugs in HIV-Infected Adults Who Have Never Received Anti-HIV Drugs. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004852	A5
(96)	NCT00005000	Treatment With Nelfinavir or Efavirenz of HIV-Infected Patients Who Have Never Received Anti-HIV Drugs. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005000	A3
(97)	NCT00005017	Effectiveness and Safety of Epivir/Ziagen/Zerit (3TC/ABC/d4T) Versus Epivir/Ziagen/Sustiva (3TC/ABC/EFV) Versus Epivir/Ziagen/Agenerase/Norvir (3TC/ABC/APV/RTV) in HIV Patients Who Have Never Received Treatment. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005017	A2
(98)	NCT00005018	Safety and Effectiveness of a Combination Anti-HIV Drug Treatment. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005018	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(99)	NCT00005673	Safety and Anti-HIV Activity of Capravirine Alone and in Combination With Other Anti-HIV Drugs. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005673	A2
(100)	NCT00005762	Drug Interactions of Amprenavir and Efavirenz, in Combination With a Second Protease Inhibitor, in HIV-Negative Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005762	A1
(101)	NCT00005918	Effectiveness and Safety of Two Forms of Stavudine in HIV-Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005918	A2
(102)	NCT00006154	A Study to Evaluate the Use of a Protease Inhibitor and of Interleukin-2 (IL-2) in the Treatment of Early HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006154	A2
(103)	NCT00006190	A Study to Determine How and Why HIV-Infected Subjects on Anti-viral Treatment Develop Lipodystrophy. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006190	A2
(104)	NCT00006208	A Comparison of Emtricitabine and Stavudine Used With Didanosine Plus Efavirenz in HIV-Infected Patients Who Have Not Taken Anti-HIV Drugs. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006208	A2
(105)	NCT00011895	Safety and Effectiveness of TRIZIVIR (Abacavir/Lamivudine/Zidovudine) With Efavirenz in HIV-Infected Patients Who Have Never Taken Anti-HIV Drugs. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00011895	A2
(106)	NCT00013520	Comparison of Three Different Initial Treatments Without Protease Inhibitors for HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00013520	A3
(107)	NCT00013897	A Comparison of BMS-232632 With Efavirenz, Each in Combination With Zidovudine-Lamivudine. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00013897	A3
(108)	NCT00014937	Simplified Drug Regimens for HIV Patients in ACTG 388 or Patients Who Responded to A First Potent Combination Regimen. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014937	A1
(109)	NCT00016601	Depo-Medroxyprogesterone Acetate (DMPA, Depo-Provera) Use With Certain Anti-HIV Drugs in HIV-Infected Women. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00016601	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(110)	NCT00016718	Safety and Effectiveness of Emtricitabine, Efavirenz, and Didanosine in HIV Infected Children Who Have Taken Few or No Anti-HIV Drugs. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00016718	A1
(111)	NCT00017758	The Effect of Efavirenz and Nelfinavir on the Blood Levels of Certain Lipid-Lowering Drugs. ClinicalTrials.gov. 2006 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017758	A5
(112)	NCT00018083	Intensive Pharmacokinetics of the Nelfinavir-Rifabutin Interaction in Patients With HIV-Related Tuberculosis Treated With a Rifabutin-Based Regimen. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00018083	A5
(113)	NCT00021463	Changing to Nonprotease Inhibitor Treatment to Improve Side Effects. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00021463	A1
(114)	NCT00023218	Effect of a Change in HIV Therapy on Liver Steatosis, Inflammation, and Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023218	A5
(115)	NCT00023413	TBTC Study 23C: Pharmacokinetics of Intermittent Rifabutin and Isoniazid With Daily Efavirenz. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023413	A5
(116)	NCT00028327	Potent Antiviral Therapy for Critically Ill HIV Infected Patients Admitted to Intensive Care. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028327	A2
(117)	NCT00029341	A Study to Demonstrate That Anti-HIV Drug Therapy Can be Stopped Without Causing Viral Resistance, and to Characterize Drug Elimination From the Body. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00029341	A1
(118)	NCT00031070	Increasing HAART-Induced Immune Restoration With Cyclosporine. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031070	A2
(119)	NCT00038220	Effectiveness of ABT-378/Ritonavir Plus Lamivudine Plus Efavirenz Plus Tenofovir DF in HIV-Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2006 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038220	A2
(120)	NCT00038532	Amprenavir/Ritonavir, Saquinavir/Ritonavir or Efavirenz in HIV-Infected Subjects Following Failure With Kaletra (ABT-378/Ritonavir) as Their First Protease Inhibitor Based HAART. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038532	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(121)	NCT00039741	Anti-HIV Drug Regimens and Treatment-Switching Guidelines in HIV Infected Children. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039741	A1
(122)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289	A1
(123)	NCT00044837	Hormone Replacement Therapy and Anti-HIV Drugs in HIV-Infected, Postmenopausal Women. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00044837	A5
(124)	NCT00050895	Comparing the Safety, Effectiveness, and Tolerability of Three Anti-HIV Drug Regimens for Treatment-Naive Patients. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050895	A3
(125)	NCT00050908	Blood Vessel Function in HIV-Infected Patients Taking Anti-HIV Drugs. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050908	A5
(126)	NCT00051090	Treatment of Hepatitis B Virus (HBV) Before Beginning Anti-HIV Drugs in Patients With Both HBV and HIV. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00051090	A5
(127)	NCT00053638	A New Tablet Containing Two FDA-Approved Drugs In HIV-Infected Patients Who Have Not Received Prior Therapy. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053638	A2
(128)	NCT00074581	Preventing Sexual Transmission of HIV With Anti-HIV Drugs. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00074581	A3
(129)	NCT00075231	A Simplified Kaletra® (Lopinavir/Ritonavir)-Based Therapy Versus a Sustiva® (Efavirenz)-Based Standard of Care in Previously Non-Treated HIV-Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2006 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075231	A3
(130)	NCT00075907	Anti-HIV Drug Regimens With or Without Protease Inhibitors and Drug Level Monitoring in HIV Infected Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075907	A3
(131)	NCT00080522	Strategies for Delivering Anti-HIV Therapy in South Africa. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080522	A3
(132)	NCT00084136	Prospective Evaluation of Anti-retroviral Combinations for Treatment Naive, HIV Infected Persons in Resource-limited Settings. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084136	A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(133)	NCT00091936	Effectiveness of Directly Observed Therapy in Combined HIV and Tuberculosis Treatment in Resource-limited Settings. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00091936	A3
(134)	NCT00098293	Trial of Maraviroc (UK-427,857) in Combination With Zidovudine/Lamivudine Versus Efavirenz in Combination With Zidovudine/Lamivudine. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098293	A2
(135)	NCT00100048	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of an Investigational Drug in HIV Infected Patients (0518-004)(COMPLETED). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00100048	A2
(136)	NCT00100568	Efavirenz and Lamivudine/Zidovudine for Treatment-Naive HIV Infected Adults in Senegal. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00100568	A2
(137)	NCT00100581	Effects of Anti-HIV Therapy on Treatment for Hepatitis C in HCV/HIV Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00100581	A3
(138)	NCT00100594	Efavirenz and Lamivudine/Zidovudine for Treatment-Naive HIV Infected People in Wenxi County, Shanxi Province, China. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00100594	A5
(139)	NCT00102960	Anti-HIV Drugs for Treating Infants Who Acquired HIV Infection at Birth. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00102960	A1
(140)	NCT00108862	Immediate Versus Deferred Start of Anti-HIV Therapy in HIV-Infected Adults Being Treated for Tuberculosis. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108862	A3
(141)	NCT00110305	A Study of TMC278 in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected Patients, Who Are Not Treated With Antiretroviral Medicines. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110305	A2
(142)	NCT00112047	Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine/Efavirenz Versus Combivir/Efavirenz in Antiretroviral-Naive HIV-1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112047	A3
(143)	NCT00115609	Efficacy of Tenofovir-Emtricitabine and Efavirenz in HIV Infected Patients With Tuberculosis (ANRS129). ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00115609	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(144)	NCT00116116	DART II - A Phase IV Study of 3 Antiretroviral Medicines in Combination, in HIV Patients Who Have Not Been Previously Treated With Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00116116	A5
(145)	NCT00116298	Rollover Study for Zerit (Stavudine) ER Studies (-096, -099). ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00116298	A1
(146)	NCT00116415	DART I - A Phase IV Study of 3 Antiretroviral Medicines in Combination, in HIV Patients Who Have Not Been Previously Treated With Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00116415	A5
(147)	NCT00118898	Efavirenz or Atazanavir/Ritonavir Given With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate or Abacavir/Lamivudine in HIV Infected Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118898	A3
(148)	NCT00120510	Early Versus Standard Start of Anti-HIV Therapy for Treatment-Naive Adults in Haiti. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00120510	A3
(149)	NCT00121017	A Study Exploring an Induction-Maintenance Kaletra-Based Therapy Versus a Sustiva-Based Regimen in Previously Non-Treated, HIV-1/HCV Co-Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2006 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121017	A3
(150)	NCT00122538	Once-daily Highly Active Antiretroviral Treatment Regimen Administration in HIV-1 Infected Children in Burkina Faso (ANRS 12103 BURKINAME). ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00122538	A1
(151)	NCT00127959	Virological and Clinical Anti-Hepatitis B Virus (HBV) Efficacy of Tenofovir and Emtricitabine in Patients With HIV/HBV co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00127959	A5
(152)	NCT00127972	2NN & CHARM Long-Term Follow-up Study. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00127972	A5
(153)	NCT00135343	A Pilot Study of Atazanavir/Ritonavir/Efavirenz as a Nucleoside Sparing Regimen. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135343	A3
(154)	NCT00135369	Switching HIV-1 Infected Subjects From a Highly Active Anti-Retroviral Treatment (HAART) Regimen Dosed Twice Daily or More Frequently to a Once-Daily Regimen. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135369	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(155)	NCT00135382	Study Switching HIV-1 Infected Patients With an Undetectable Viral Load on a First Protease Inhibitor-Based Regimen to an Efavirenz-Based Regimen. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135382	A1
(156)	NCT00158405	Randomised Trial of Structured Treatment Interruption of HAART in HIV-Infected Adults in Abidjan (ANRS 1269 TRIVACAN). ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00158405	A3
(157)	NCT00158457	Simple Once Daily Triple Regimen Including Tenofovir, Emtricitabine and Efavirenz in HIV-1 Infected Patients (ANRS 1207). ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00158457	A5
(158)	NCT00158470	Feasibility Study of a Once Daily Antiretroviral Regimen in Vietnam (ANRS 1210 VIETAR). ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00158470	A5
(159)	NCT00158821	Study of Treatment of Antiretroviral-naive, HIV-1-Infected Patients Comparing Tenofovir Disoproxil Fumarate Administered in Combination With Lamivudine and Efavirenz vs. Stavudine, Lamivudine and Efavirenz.. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00158821	A3
(160)	NCT00162097	Pharmacokinetics of Efavirenz in HIV-1 Infected Subjects With Hepatic Impairment. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162097	A5
(161)	NCT00162188	An Expanded Access Study of Oral Liquid Efavirenz in the Treatment of Children With HIV Infection: Canada. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162188	A1
(162)	NCT00162227	An Expanded Access Study of Oral Liquid Efavirenz in the Treatment of Children With HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162227	A1
(163)	NCT00162643	PI Vs. NNRTI Based Therapy for HIV Advanced Disease. ClinicalTrials.gov. 2006 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162643	A2
(164)	NCT00168220	Predictors of Drug Hypersensitivity in HIV Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168220	A5
(165)	NCT00179335	Comparative Pharmacokinetics (PK) Study of Efavirenz or Lopinavir/Ritonavir Between Older and Younger HIV-Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00179335	A5
(166)	NCT00192595	Tenofovir in HIV/HBV Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00192595	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(167)	NCT00192660	HIV Infection And Metabolic Abnormalities Protocol 1 (HAMA001). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00192660	A5
(168)	NCT00196599	Pilot Study on Once Daily FTC, ddI, Efavirenz Combination in Antiretroviral Naive HIV Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00196599	A2
(169)	NCT00196612	Once Daily Antiretroviral Therapy in HIV Infected Adults Treated With HAART. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00196612	A1
(170)	NCT00197613	The Adult Antiretroviral Treatment and Resistance Study (Tshepo). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00197613	A3
(171)	NCT00207168	To Assess Compliance With a Once-daily Regimen of Lamivudine, Efavirenz and Didanosine. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00207168	A2
(172)	NCT00214435	Once Daily 3TC, Efavirenz and ddI for HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00214435	A1
(173)	NCT00224458	Combination of Efavirenz and Truvada - COMET Study. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00224458	A5
(174)	NCT00234091	When to Start Anti-HIV Drugs in Children Infected With HIV (The PREDICT Study). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00234091	A1
(175)	NCT00245986	Effect of Genetics on Metabolism of Efavirenz. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245986	A5
(176)	NCT00255840	Evaluation of Two Anti-HIV Treatment Strategies in Resource-Limited South African Communities. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255840	A2
(177)	NCT00256828	Once a Day (QD) - Twice a Day (BID) Clinical Trial: Didanosine, Lamivudine and Efavirenz Versus Zidovudine, Lamivudine and Efavirenz in the Starting Treatment of HIV. ClinicalTrials.gov. 2007 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00256828	A2
(178)	NCT00260078	Blood Levels of Anti-HIV Drugs Used in Combination Regimens in HIV Infected Children. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00260078	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(179)	NCT00266058	Drug Interaction Study Between Antimalarial and Anti-HIV Medications. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00266058	A3
(180)	NCT00280969	Comparing the Effectiveness Between Ritonavir Boosted Atazanavir and Efavirenz for the First HIV Treatment. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00280969	A2
(181)	NCT00299091	Modification of Doses of Efavirenz According to Its Blood Concentration in HIV Patients. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00299091	A2
(182)	NCT00302822	Intensification With Enfuvirtide in Naive HIV-infected Patients (ANRS130). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00302822	A2
(183)	NCT00307502	Study to Determine the Pharmacokinetic Behavior of Antiretroviral Drugs in Patients Infected by HIV. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00307502	A5
(184)	NCT00314626	Antiretroviral Treatment Simplification Study With Efavirenz + Abacavir + 3TC Once Daily. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00314626	A1
(185)	NCT00318123	Study to Evaluate the Effectiveness of ABC+3TC +EFV in Once-Daily Regimens Versus KLT in Twice-Daily Regimens in Naive HIV Patients. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00318123	A3
(186)	NCT00323544	SWEET: Once Daily Truvada Versus Twice Daily Combivir for the Treatment of HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323544	A2
(187)	NCT00332306	Safety and Efficacy of Two Once Daily Anti Retroviral Treatment Regimens Along With Anti-tuberculosis Treatment. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00332306	A3
(188)	NCT00335322	ALTAIR - Alternative Antiretroviral Strategies : a Comparison of Three Initial Regimens. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00335322	A3
(189)	NCT00342355	Antiretroviral Therapy for Advanced HIV Disease in South Africa. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00342355	A2
(190)	NCT00344760	A Study to Evaluate of the Efficacy of Enfuvirtide During the Induction Phase of Therapy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00344760	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(191)	NCT00350272	Comparison of Elvucitabine/Efavirenz/Tenofovir Versus Lamivudine/Efavirenz/Tenofovir in HIV-1 Infected, Treatment Naive Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00350272	A2
(192)	NCT00357188	Dose Finding Confirmation of Atazanavir With Ritonavir and Efavirenz (ATV/RTV + EFV) in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357188	A1
(193)	NCT00364793	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Efavirenz in HIV-Infected Children. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364793	A1
(194)	NCT00365612	Single Tablet Regimen (STR) Simplification Study for HIV-1 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00365612	A1
(195)	NCT00369941	A Study to Evaluate the Safety and Antiretroviral Activity of MK-0518 Versus Efavirenz in Treatment Naive HIV-Infected Patients, Each in Combination With TRUVADA (0518-021 EXT). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00369941	A3
(196)	NCT00385957	Immunological and Viral Response to Antiretrovirals in HIV Patients With CD4 Cell Count Below 100. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00385957	A3
(197)	NCT00386659	Immune Reconstitution in naïve HIV Patients With CD4 <100 Cells/mL When Treated With Lopinavir or Efavirenz.. ClinicalTrials.gov. 2006 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00386659	A3
(198)	NCT00398996	A Study to Compare Three Existing Starting Points of Anti-Retroviral Therapy (ART) Initiation in HIV/Tuberculosis (TB) Co-infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00398996	A3
(199)	NCT00399685	Drug Interaction - Oral Contraceptive. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00399685	A5
(200)	NCT00405171	Efavirenz to Nevirapine Switch and Low-Density Lipoprotein (LDL)-Dyslipidemia. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00405171	A1
(201)	NCT00414635	FOTO: Five Consecutive Days on Treatment With Efavirenz, Tenofovir, and Emtricitabine Followed by Two Days Off Treatment Versus Continuous Treatment. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00414635	A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(202)	NCT00427297	Optimizing Pediatric HIV-1 Treatment in Infants With Prophylactic Exposure to Nevirapine, Nairobi, Kenya. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00427297	A1
(203)	NCT00433056	Long Term Treatment Interruptions. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00433056	A1
(204)	NCT00433719	Immediate Versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV-Associated Tuberculous Meningitis. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00433719	A3
(205)	NCT00442962	HIV Treatment Reinitiation in Women Who Received Anti-HIV Drugs to Prevent Mother-to-Child Transmission of HIV. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00442962	A1
(206)	NCT00444379	Anti-Retrovirals for Kaposi‘s Sarcoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00444379	A1
(207)	NCT00445146	Safety of Ritonavir-Boosted Elvitegravir Administered in Combination With Other Antiretroviral Agents for the Treatment of HIV-1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445146	A1
(208)	NCT00454337	Efficacy and Tolerance of the Switch From Enfuvirtine to Raltegravir in Antiretroviral Therapy Regimen in HIV Patients With Undetectable Viral Load. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00454337	A1
(209)	NCT00457665	Mechanisms of Lipodystrophy in HIV-Infected Pateints. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457665	A2
(210)	NCT00474435	Pharmacokinetics of Emtricitabine/Tenofovir/Efavirenz in HIV-infected Patients With Tuberculosis. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474435	A5
(211)	NCT00476424	A Pharmacokinetic Study of Once Daily Efavirenz 400 mg Versus 600 mg in Thai HIV-1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00476424	A5
(212)	NCT00476463	Efficacy of Tenofovir and Emtricitabine in ARV-naive Patients With HIV/HBV Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00476463	A3
(213)	NCT00476606	A Prospective Cohort of Children With HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00476606	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(214)	NCT00482963	A Study of the Drug Interactions Between a Hormonal Emergency Contraception and an HIV Medication. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482963	A5
(215)	NCT00483054	Efavirenz-based Versus Nevirapine-based Antiretroviral Therapy Among HIV-infected Patients Receiving Rifampin. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483054	A2
(216)	NCT00495326	Comparison of Nevirapine and Efavirenz for the Treatment of HIV-TB Co-infected Patients (ANRS 12146 CARINEMO). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00495326	A3
(217)	NCT00523458	A Study to Determine the Best Dose of Antivirals in Patients With Both TB and HIV. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00523458	A3
(218)	NCT00525239	HIV Antiretroviral Drugs and Metabolism. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525239	A5
(219)	NCT00531323	TMC 125 Blood Levels Study. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00531323	A1
(220)	NCT00532168	Once-daily Antiretroviral Therapy in HIV-1 Infected Patients With CD4+ Cell Counts Below 100 Cells/Mcl. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532168	A3
(221)	NCT00533390	Randomized Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of Concomitant Use of Rifampicin and Efavirenz 600 X 800mg. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00533390	A3
(222)	NCT00537966	Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-Term Observational Study. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537966	A5
(223)	NCT00540449	TMC278-TiDP6-C209: A Clinical Trial in Treatment Naive HIV-1 Patients Comparing TMC278 to Efavirenz in Combination With Tenofovir + Emtricitabine.. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00540449	A3
(224)	NCT00543530	Pediatric Expanded Access Program-Oral Solution (0831-908). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543530	A1
(225)	NCT00543725	TMC278-TiDP6-C215: A Clinical Trial in Treatment Naive HIV-subjects Patients Comparing TMC278 to Efavirenz in Combination With 2 Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543725	A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(226)	NCT00545558	Effects of Anti-HIV Drugs on the Hepatitis C Virus (HCV) in Adults Infected With Both HCV and HIV. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545558	A5
(227)	NCT00549198	KIVEXA Vs TRUVADA, Both Administered With Efavirenz, In ART-Naive Subjects. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00549198	A2
(228)	NCT00556634	Incidence and Severity of Neuropsychiatric Adverse Events of Efavirenz Given as a Stepped Dosage vs. the Usual Dosage. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00556634	A5
(229)	NCT00573001	Evaluation of 4 New Simplified Antiretroviral Treatments in Naive HIV-1 Infected Patients in Africa (ANRS 12115 DAYANA). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00573001	A3
(230)	NCT00615745	ONCE - Only Nocturnal Combination Evaluation of Antiretroviral-Experienced HIV 1 Infected Subjects Switching to Atripla. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00615745	A1
(231)	NCT00615810	ROCKET I - Randomized Open Label Switch for Cholesterol Elevation on Kivexa Evaluation Trial. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00615810	A1
(232)	NCT00620438	Drug Interaction Between Coartem® and Nevirapine, Efavirenz or Rifampicin in HIV Positive Ugandan Patients. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00620438	A2
(233)	NCT00624195	Clinical Trial of CNS-targeted HAART (CIT2). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00624195	A3
(234)	NCT00640887	Pharmacokinetics of Rifabutin Combined With Antiretroviral Therapy in Patients With TB/HIV Co-infection in South Africa. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00640887	A3
(235)	NCT00642291	An Open-Label Study of Emtricitabine in Combination With Other Antiretroviral Agents in HIV Infected Pediatric Subjects. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642291	A1
(236)	NCT00643968	Tenofovir DF + Efavirenz (TDF+EFV) Versus Tenofovir DF + Efavirenz + Lamivudine (TDF+EFV+3TC) Maintenance Regimen in Virologically Controlled Patients: COOL Trial. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00643968	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(237)	NCT00661960	CCRC: A Pilot Project of Virologic, Pharmacologic and Immunologic Correlates of Gastrointestinal-Associated Lymphoid Tissue Immune Reconstitution Following Raltegravir Therapy. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661960	A3
(238)	NCT00666055	Sex, Aging and Antiretroviral Pharmacokinetics. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666055	A5
(239)	NCT00668395	Effects of CYP2B6 Genetic Polymorphisms on Efavirenz Pharmacokinetics. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668395	A1
(240)	NCT00697892	Pharmacokinetic Interactions Between Antiretroviral Agents and Antimalarial Drug Combinations. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697892	A3
(241)	NCT00703586	Study of the Antiviral and Immunological Effects of Intensification of Suppressive Antiretroviral Therapy With Maraviroc. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703586	A2
(242)	NCT00704249	VENICE Study Nevirapine Full Dose/Dose Escalation. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704249	A2
(243)	NCT00727597	A Study in Underrepresented Patient Population or Regimen Tolerability: SUPPoRT. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00727597	A3
(244)	NCT00730223	Genetic Determinants of the Metabolism of Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730223	A5
(245)	NCT00734344	Pilot Study of Raltegravir/Truvada Versus Efavirenz/Truvada for Adults With Acute IV-1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734344	A3
(246)	NCT00735072	Maraviroc as an Immunomodulatory Drug for Antiretroviral-treated HIV Infected Patients Exhibiting Immunologic Failure. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00735072	A2
(247)	NCT00737724	Simultaneous Versus Sequential Antiretroviral Therapy (ARV) Therapy and Mycobacterium Tuberculosis (MTB) Treatment. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00737724	A3
(248)	NCT00752856	Raltegravir + Lopinavir/Ritonavir Versus Efavirenz + Tenofovir + Emtricitabine in Treatment Naive Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00752856	A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(249)	NCT00759070	Effects of 2 Initial Standard Antiretroviral Combinations Therapies on Lipid Metabolism. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00759070	A3
(250)	NCT00765154	NNRTI/PI Toxicity Switch to Darunavir Study. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765154	A1
(251)	NCT00771498	An Evaluation of the Pharmacological Interaction of Lopinavir/r and Rifampin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00771498	A5
(252)	NCT00775606	Immune Reconstitution of Lopinavir/Ritonavir-Based vs Efavirenz-based HAART in Advanced HIV Disease. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00775606	A2
(253)	NCT00785967	Immune Responses in Patients Treated With Raltegravir. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00785967	A2
(254)	NCT00792324	Pilot Study Switching Individuals Receiving EFV With Continuing Central Nervous System Toxicity to TMC125. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00792324	A1
(255)	NCT00792584	Patient Preference, Sleep Quality, and Anxiety/Depression: A Randomized Comparison of Etravirine and Efavirenz. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00792584	A3
(256)	NCT00796263	Antiretroviral Therapy for Acute HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796263	A3
(257)	NCT00799136	A Feasibility Study of Co-administering Combination Antiretroviral Therapy (cART) and R-EPOCH Chemotherapy for the Management of ARL. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00799136	A2
(258)	NCT00802802	Efavirenz (EFV) in HIV-Infected and HIV/Tuberculosis (TB) Coinfected Children. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00802802	A1
(259)	NCT00822315	Efficacy and Safety of 2 Raltegravir Doses in Naive HIV-1-infected Patients Receiving Rifampin for Active Tuberculosis. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00822315	A2
(260)	NCT00824421	A Study Of Different Doses Of UK-453, 061 Plus Truvada Compared To Efavirenz Plus Truvada In Patients Who Have Not Been Previously Treated For HIV-1. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00824421	A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(261)	NCT00828789	VX-950-TiDP24-C134: Drug-drug Interaction Trial Between Combination of Efavirenz and Tenofovir Disoproxil Fumarate and Different Dosages of Telaprevir on Healthy Volunteer. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828789	A1
(262)	NCT00836212	Adjusting Antiretroviral Therapy Dosage Using Therapeutic Drug Monitoring. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836212	A5
(263)	NCT00846599	Postprandial Endothelial Dysfunction After a High-Fat Meal in HIV-infected Men. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00846599	A5
(264)	NCT00863668	Raltegravir Activity In Lymphoid Tissues. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00863668	A2
(265)	NCT00870363	A Pilot Project of Virologic, Pharmacologic and Immunologic Correlates of Gastrointestinal-Associated Lymphoid Tissue Immune Reconstitution Following Maraviroc Therapy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00870363	A3
(266)	NCT00878306	Disulfiram Interactions With HIV Medications: Clinical Implications. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00878306	A2
(267)	NCT00879047	Interaction of Alcohol and Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in HIV/AIDS and HIV/AIDS With Hepatitis C Virus (HCV) Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00879047	A5
(268)	NCT00884793	Pilot Study on the Effect of Adding Raltegravir +/- a Second Drug on HIV Levels in the Gut. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884793	A5
(269)	NCT00903682	A Clinical Trial Comparing the Tolerability of Etravirine to Efavirenz in Combination With 2 Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors in Treatment-naive HIV-1 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00903682	A3
(270)	NCT00924898	Treatment of Acute HIV With Emtricitabine, Tenofovir and Efavirenz (CID 0805). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00924898	A5
(271)	NCT00936195	Universal Use of EFV-TDF-FTC and AZT-3TC-LPV/r Combinations for HIV-1 PMTCT in Pregnant and Breastfeeding Women : a Phase 3 Trial. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936195	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(272)	NCT00944957	Patient Preference, Sleep Quality, and Anxiety/Depression: A Comparison of Raltegravir and Efavirenz. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00944957	A3
(273)	NCT00946595	Evaluation of a Lopinavir/Ritonavir Monotherapy vs a Triple Therapy as Maintenance Regimens in HIV-1 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946595	A2
(274)	NCT00951015	A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951015	A2
(275)	NCT00966160	CD4 Cell Recovery in HIV-1 Patients Comparing 2 Treatment Regimes. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966160	A3
(276)	NCT00966329	Switching the Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) or Protease Inhibitor (PI) to Maraviroc in HIV Subjects. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966329	A1
(277)	NCT00978068	HIV Protease Inhibitors for the Prevention of Malaria in Ugandan Children. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978068	A1
(278)	NCT00978237	Clinical Trial to Assess the Effect of the Change of Efavirenz (EFV) for Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) in Lipoatrophy in HIV-infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978237	A1
(279)	NCT00984152	Trial of TDF/FTC + Raltegravir Versus TDF/FTC + Efavirenz in HIV-1-Infected Women. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984152	A3
(280)	NCT00988780	Maraviroc (CCR5) Antagonism to Decrease the Incidence of the Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00988780	A2
(281)	NCT00990600	QoL and Adherence to One-pill Once-a-day HAART. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00990600	A1
(282)	NCT00992069	Safety, Tolerability, and Effect of TMC207 and Efavirenz in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00992069	A1
(283)	NCT00993031	Protease Inhibitors to Reduce Malaria Morbidity in HIV-Infected Pregnant Women. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993031	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(284)	NCT01006005	Adherence-Suppression-Resistance Relationships for Atripla Compared to Historical Antiretroviral Regimens. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006005	A5
(285)	NCT01011413	Safety and Efficacy of Reduced Dose Efavirenz (EFV) With Standard Dose EFV Plus Two Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (N(t)RTI) in Antiretroviral-naïve HIV-infected Individuals.. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01011413	A3
(286)	NCT01014481	Appropriate Timing of HAART in Co-infected HIV/TB Patients. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01014481	A3
(287)	NCT01040091	Evaluation of the Cellular Pharmacology of Tenofovir and Emtricitabine According to HIV Infection Status. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040091	A5
(288)	NCT01044810	Effectiveness of Efavirenz-based Regimen in HIV-1-infected Patients With Nevirapine Hypersensitivity. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044810	A5
(289)	NCT01049685	Lopinavir/Ritonavir or Efavirenz as First-line Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01049685	A3
(290)	NCT01065792	Stocrin Re-examination Study (0831-028). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065792	A5
(291)	NCT01075152	Cryptococcal Optimal ART Timing Trial. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075152	A3
(292)	NCT01087814	Sustiva Levels With Use of a Gel Capsule. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087814	A5
(293)	NCT01098526	GSK1349572 Drug Interaction Study With Efavirenz. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098526	A1
(294)	NCT01108926	PK of Tenofovir, Emtricitabine and Efavirenz in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01108926	A1
(295)	NCT01127204	Evaluation of Simplified Antiretroviral Treatment Strategies in HIV Infected Children Treated by Antiretroviral (ARV) Before One Year of Age. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01127204	A1
(296)	NCT01138267	Pharmacogenomic of Atazanavir/Efavirenz (ATV/EFV). ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01138267	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(297)	NCT01146873	Treatment Options for Protease Inhibitor-exposed Children. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01146873	A1
(298)	NCT01147107	Hepatic Safety of Raltegravir Versus Efavirenz as HIV Therapy for Patients With HIV and HCV Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147107	A3
(299)	NCT01159743	A Comparison of Body Fat Distribution in HIV-1 Infected Patients Receiving, Since the Beginning and for at Least Two Years, an Antiretroviral Therapy Based on Efavirenz or Lopinavir/Ritonavir Combined With Tenofovir + Emtricitabine or Lamivudine. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159743	A5
(300)	NCT01160120	Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in Generic Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01160120	A5
(301)	NCT01168167	Impact of Raltegravir on HIV-1 cDNA Slope Following Antiretroviral Therapy (ART) Initiation. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01168167	A5
(302)	NCT01173510	A Pilot Study to Determine if Raltegravir Eradicates HIV From Peripheral Blood Mononuclear Cells. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01173510	A3
(303)	NCT01174914	Effectiveness Study Low-Dose Naltrexone Versus ARV‘s for HIV+. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174914	A2
(304)	NCT01180075	Tenofovir, Emtricitabine, Efavirenz and Atazanavir Pharmacokinetics in the Aging HIV-Infected Population. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01180075	A3
(305)	NCT01190293	PK Switch Efavirenz to Maraviroc in Patients Initially Suppressed on an Efavirenz-containing Regimen. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01190293	A1
(306)	NCT01192035	PI or NNRTI as First-line Treatment of HIV in West Africa - the PIONA Trial. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01192035	A3
(307)	NCT01194856	Switching From Efavirenz to Atazanavir/ Ritonavir in HIV-infected Subjects With Good Virologic Suppression. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01194856	A1
(308)	NCT01195467	Atripla to Raltegravir Switch Study for CNS Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01195467	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(309)	NCT01231555	Dose-finding Study of GSK2248761 in Antiretroviral Therapy-Naive Subjects (SIGNET). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231555	A3
(310)	NCT01232361	IMPAACT P1080: Psychiatric and Antiretroviral Medication Concentrations in HIV-infected and Uninfected Children and Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01232361	A1
(311)	NCT01254656	A Long Term Safety Study Of Lersivirine For The Treatment Of HIV-1 Infection In Subjects Who Have Completed Treatment With Lersivirine In Studies A5271015 And A5271022. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254656	A5
(312)	NCT01263015	A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263015	A3
(313)	NCT01268839	A Phase I, Open-label Trial to Explore the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of TMC278 (Rilpivirine) 25 mg Once Daily Following a 2-week Period Receiving Efavirenz, in Healthy Male and Female Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01268839	A1
(314)	NCT01270802	Effects of Switching Efavirenz to Raltegravir on Vascular Function and Bone Markers in HIV-infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01270802	A1
(315)	NCT01271894	The Intensive Pharmacokinetics Sub-study of Encore1 (ENCORE1-PK). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01271894	A3
(316)	NCT01273142	Compare to the Safety of Efavirenz and Nevirapine in Treating HIV Positive Patients With Mild Baseline Liver Function Test Impairment, and/or Hepatitis B or Hepatitis C Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273142	A5
(317)	NCT01276236	Effects of Maraviroc (MVC) on HIV-related Kaposi‘s Sarcoma (KS). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01276236	A2
(318)	NCT01277627	Influence of Nevirapine on HCV Viral Load. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01277627	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(319)	NCT01286740	Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of the Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single-Tablet Regimen (STR) to the Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate STR. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01286740	A1
(320)	NCT01293123	Raltegravir Cerebrospinal Fluid Pharmacodynamic Study in HIV-Infected Individuals. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01293123	A3
(321)	NCT01309243	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Tablet Regimen of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Compared With a Single Tablet Regimen of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01309243	A3
(322)	NCT01315301	Optimal Time to Initiate Antiretroviral Therapy in HIV & TB Coinfected Adults Being Treated for Tuberculosis. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01315301	A3
(323)	NCT01318096	Safety and Efficacy of Raltegravir+TDF+3TC in HBV/HIV Co-infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318096	A2
(324)	NCT01322932	Tenofovir, Emtricitabine and Efavirenz Late Switch to a Single Pill: Patients‘ Opinion Survey. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01322932	A1
(325)	NCT01332955	Telaprevir in HIV-HCV Coinfected Patients Who Had Previously Failed a Peginterferon-Ribavirin Regimen. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332955	A5
(326)	NCT01338883	Efficacy, Safety, and Tolerability of Cenicriviroc (CVC) in Combination With Truvada or Sustiva Plus Truvada in HIV 1-infected, Antiretroviral Treatment-naïve, Adult Patients Infected With Only CCR5-tropic Virus. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01338883	A3
(327)	NCT01340950	Clinical Trial of Brain-Penetrating HIV Drugs to Prevent Cognitive Impairment in China. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340950	A2
(328)	NCT01343225	Effect of a Non-tenofovir, Non-efavirenz-based HIV Regimen on Bone Density and Vitamin D Levels in African-American Patients With HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01343225	A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(329)	NCT01344148	Acquired Immunodeficiency Syndrome(AIDS) and Tuberculosis(Tb) Co-infection Treatment Strategies Study of China. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01344148	A3
(330)	NCT01348308	Immuno-stimulation With Maraviroc Combined to Antiretroviral Therapy in Advanced Late Diagnosed HIV-1 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01348308	A2
(331)	NCT01352117	Antiretroviral Therapy (ART) Alone or With Delayed Chemo Versus ART With Immediate Chemo for Limited AIDS-related Kaposi‘s Sarcoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01352117	A2
(332)	NCT01380080	REMEMBER: Reducing Early Mortality & Morbidity by Empiric Tuberculosis (TB) Treatment. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01380080	A3
(333)	NCT01403051	High Dose Vitamin D and Calcium for Bone Health in Individuals Initiating HAART. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403051	A3
(334)	NCT01410058	Moringa Oleifera- Antiretroviral Pharmacokinetic Drug Interaction. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410058	A5
(335)	NCT01417988	Prevention of Early Mortality by Presumptive Tuberculosis (TB) Treatment. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01417988	A3
(336)	NCT01428986	Safety Study of Maraviroc‘s Effect on Human Osteoclasts. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01428986	A2
(337)	NCT01435018	Three Chemo Regimens as an Adjunct to ART for Treatment of Advanced AIDS-KS. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435018	A1
(338)	NCT01445223	A Study on Antiretroviral Therapy (ART) Naïve Patients On Different Regimens to Treat Hiv (NORTHIV). ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445223	A3
(339)	NCT01451333	The Efavirenz (EFV) Central Nervous System Exposure Sub-study of Encore1. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01451333	A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(340)	NCT01467479	A Study to Treat Subjects With Telaprevir, Ribavirin, and Peginterferon Who Are Coinfected With HIV and Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467479	A5
(341)	NCT01474954	Investigation of The Effect of Cenicriviroc (CVC) Plus FTC/TDF on Cardiovascular Disease Risk Factors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474954	A5
(342)	NCT01479361	Antiretroviral Drug Interaction Study in Volunteers With HIV. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479361	A2
(343)	NCT01479634	Early HIV Therapy in Patients With High CD4 Cell Counts. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479634	A5
(344)	NCT01489046	Safety, Efficacy and Dose-response Study of BMS-986001 in Subjects With HIV-1 Infection Who Are Treatment-naive. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489046	A2
(345)	NCT01495702	Study to Evaluate Switching From Regimens Consisting of a Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Plus Emtricitabine and Tenofovir DF to the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF Single-Tablet Regimen in Virologically Suppressed, HIV-1 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495702	A1
(346)	NCT01500616	Telaprevir Open-Label Study in Co-Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500616	A2
(347)	NCT01509508	Impact of Immediate Versus South African Recommendations Guided ART Initiation on HIV Incidence. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01509508	A1
(348)	NCT01513941	An Efficacy and Safety Study of Telaprevir in Patients Infected With Both Chronic Hepatitis C Virus (HCV-1) and Human Immunodeficiency Virus (HIV-1). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513941	A2
(349)	NCT01515813	Effect of HAART Vs. Statin Treatment on Endothelial Function and Inflammation/Coagulation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01515813	A3
(350)	NCT01516060	The Neurocognitive Sub-study of Encore1. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516060	A3
(351)	NCT01516970	Human Immunodeficiency Virus (HIV) Postexposure Prophylaxis (PEP) With Darunavir/Ritonavir (DRV/r). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516970	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(352)	NCT01529749	Effects of Losartan and Antiretroviral Regimen Containing Raltegravir in Fibrosis Inflammation Mediators, Cardiovascular Risk and Neurocognitive Disorders in HIV Infected Patients Previously Effectively Treated. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529749	A3
(353)	NCT01541085	An Immunologic Study of Treatment-Naive HIV Patients Starting a Darunavir/Ritonavir- or Efavirenz-Based HAART. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541085	A3
(354)	NCT01543035	Prospective Evaluation of Etravirine for HIV-infected Patients in Need of Lipid-lowering Drugs. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543035	A5
(355)	NCT01565889	Part A: Drug Interaction Study of Sofosbuvir and Antiretroviral Therapy (ART) Combinations in HIV and Hepatitis C Virus (HCV) Co-infected Patients. Part B: Efficacy and Safety of Sofosbuvir for 12 Weeks in HIV/HCV Co-infected Patients.. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565889	A5
(356)	NCT01583439	The Mochudi Prevention Project ART Protocol. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01583439	A5
(357)	NCT01585038	Efavirenz Versus Rilpivirine on Vascular Function, Inflammation, and Oxidative Stress. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585038	A3
(358)	NCT01601899	Differences Between Stavudine and Tenofovir Each Combined With Lamivudine and Efavirenz in SA HIV-infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01601899	A2
(359)	NCT01618305	Evaluating the Response to Two Antiretroviral Medication Regimens in HIV-Infected Pregnant Women, Who Begin Antiretroviral Therapy Between 28 and 36 Weeks of Pregnancy, for the Prevention of Mother-to-Child Transmission. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618305	A1
(360)	NCT01632345	A Dose-Ranging Study to Compare Doravirine (MK-1439) Plus TRUVADA® Versus Efavirenz Plus TRUVADA® in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Participants (MK-1439-007). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632345	A3
(361)	NCT01632891	Comparing PI-Based to a nNRTI-based ART for Clearance of Plasmodium Falciparum Parasitemia in HIV-Infected. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632891	A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(362)	NCT01641016	BREATHER (PENTA 16) Short-Cycle Therapy (SCT) (5 Days on/2 Days Off) in Young People With Chronic HIV-infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641016	A3
(363)	NCT01641809	Dose Ranging Study of GSK1265744 Plus Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors for Induction of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Virologic Suppression Followed by Virologic Suppression Maintenance by GSK1265744 Plus Rilpivirine. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641809	A2
(364)	NCT01658371	Preference of Genetic Polymorphism and Pharmacokinetics. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658371	A5
(365)	NCT01690403	Interaction Study to Assess the Pharmacokinetic Interaction of Oral Administration of Rifapentine on ATRIPLA™ in HIV Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01690403	A5
(366)	NCT01694017	Economic, Clinical and Quality of Life Assessment in Patients on Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694017	A5
(367)	NCT01695954	Pharmacokinetic Study of Pitavastatin and Ritonavir-Boosted Darunavir or Efavirenz. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695954	A2
(368)	NCT01701882	A Pilot Study to Assess the Feasibility of Switching, Individuals Receiving Atripla With Continuing Central Nervous System (CNS) Toxicity, to a Fixed Dose Combination of Tenofovir/Emtricitabine/Rilpivirine. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701882	A5
(369)	NCT01704144	Rifampin and Efavirenz Interactions in Older Children. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704144	A5
(370)	NCT01705873	Analysis on the Risk of Cardiovascular Events in HIV- Infected Subjects Treated With LPV/r Based HAART Regimen vs. an EFV Based Regimen. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705873	A2
(371)	NCT01709084	A Clinical Trial Comparing the Efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine/Rilpivirine (TDF/FTC/RPV) Versus TDF/FTC/Efavirenz (TDF/FTC/EFV) in Patients With Undetectable Plasma HIV-1 RNA on Current First-line Treatment. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709084	A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(372)	NCT01714414	A Trial to Confirm a Sustained Virological Suppression Defined as HIV-RNA <50 Copies/ml of 3 Different Doses of Fozivudine in Context to a Standard Zidovudine Based Antiretroviral Therapy Regimen. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01714414	A3
(373)	NCT01717885	Antimalarial Pharmacology in Children and Pregnant Women in Uganda. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717885	A1
(374)	NCT01751555	Efficacy and Safety of TDF+3TC+EFV in Adults With HIV/HBV Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751555	A5
(375)	NCT01778413	Virological and Immunological Safety of a Dose Reduction Strategy Antiretroviral Regimen With Efavirenz / Tenofovir / Emtricitabine. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01778413	A3
(376)	NCT01789879	A Pharmacokinetic Evaluation of Levonorgestrel Implant and Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789879	A5
(377)	NCT01805258	Efficacy and Safety of Concomitant Use of Nevirapine and Rifampicin With HIV-TB. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805258	A3
(378)	NCT01805427	Antiretroviral Therapy and Extreme Weight. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805427	A5
(379)	NCT01814722	Quality of Life of HIV-infected Participants Switched to Raltegravir Versus Other Antiretroviral Regimens (MK-0518-266). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814722	A5
(380)	NCT01815580	HIV Test and Treat to Prevent HIV Transmission Among MSM and Transgender Women. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815580	A1
(381)	NCT01815736	Open-Label Study to Evaluate Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815736	A1
(382)	NCT01817283	Impact on T Cell Immune Activation and Inflammation of Triptolide Woldifii in HIV-infected Immunological Non-responders. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817283	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(383)	NCT01837277	Impact of a Raltegravir-based Regimen on Early Mortality of Severely Immunocompromised AIDS Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01837277	A5
(384)	NCT01844297	Efficacy and Safety of Tenofovir Plus Lamivudine Plus Efavirenz Regimen as First-line Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844297	A3
(385)	NCT01864603	Sustainable East Africa Research in Community Health. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864603	A1
(386)	NCT01886404	EFV Pharmacokinetics & Pharmacogenomics in Older HIV-infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886404	A5
(387)	NCT01891799	Swaziland Safe Generations. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01891799	A5
(388)	NCT01900015	CHANGES IN LIVER STEATOSIS AFTER SWITCHING TO RALTEGRAVIR IN HIV/HCV COINFECTION. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01900015	A5
(389)	NCT01903031	Evaluating Pharmacokinetic Interactions With Vaginal Ring Contraceptives and ART. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903031	A5
(390)	NCT01908660	Hepatic Safety of Currently Used Antiretroviral Regimens in Patients With Chronic Hepatitis Under Real Life Conditions. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01908660	A5
(391)	NCT01929759	Advanced Neuroimaging Evaluation of the Central Nervous System Biological Changes Associated With Efavirenz Therapy and Switch to an Elvitegravir-based Regimen. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01929759	A1
(392)	NCT01978743	Advanced Neuroimaging Evaluation of the Central Nervous System Biological Changes Associated With Efavirenz Therapy Switch to an Raltegravir-based Regimen. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01978743	A1
(393)	NCT01980342	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Etonogestrel Contraceptive Implant When Co-administered With Efavirenz. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980342	A5
(394)	NCT01985399	Neurocognitive Effects and Tolerability of Efavirenz in Aging HIV-infected Individuals („SHAC Neuro Study“). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01985399	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(395)	NCT01986543	Interaction Between High Dose Rifampicine and Efavirenz in Pulmonary Tuberculosis and HIV Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986543	A3
(396)	NCT01989910	Compare the Efficacy and Safety of Raltegravir Versus Efavirenz Combination Therapy in Treatment-naïve HIV-1 Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989910	A3
(397)	NCT02002286	Safety and Efficacy Study of TwHF in HIV Patients With Poor Immune Responses. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02002286	A2
(398)	NCT02016924	Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Cobicistat-boosted Atazanavir or Cobicistat-boosted Darunavir in HIV-1 Infected, Treatment-Experienced, Virologically Suppressed Pediatric Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02016924	A1
(399)	NCT02028676	Efficacy Study of Different Laboratory Management Strategies and Drug Regimens in HIV-infected Children in Africa. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028676	A1
(400)	NCT02042001	Switching From Efavirenz/Atripla to Rilpivirine Among Patients With Neurocognitive or Neuropsychological Side Effects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02042001	A1
(401)	NCT02057796	Systematic Empirical vs. Test-guided Anti-TB Treatment Impact in Severely Immunosuppressed HIV-infected Adults Initiating ART With CD4 Cell Counts <100/mm3. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057796	A2
(402)	NCT02082652	A Pharmacokinetic Evaluation of Etonogestrel (ENG) Implant and Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082652	A2
(403)	NCT02121795	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Participants Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795	A1
(404)	NCT02157311	4 Consecutive Days on Treatment Followed by 3 Days Off Treatment, in HIV Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157311	A3
(405)	NCT02164812	Study to Determine the Effect of Efavirenz on the ECG QTcF Interval in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164812	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(406)	NCT02178592	Open-label Study of Dolutegravir (DTG) or Efavirenz (EFV) for Human Immunodeficiency Virus (HIV) - Tuberculosis (TB) Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178592	A3
(407)	NCT02211807	Suicidality and Suicide Attempt Among HIV Patients on Efavirenz-containing Versus Efavirenz-free Antiretroviral Regimens. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211807	A5
(408)	NCT02245022	Safety and Pharmacokinetics of Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates: A Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02245022	A1
(409)	NCT02246998	Renal Effect of Stribild or Other Tenofovir DF-containing Regimens Compared to Ritonavir-boosted Atazanavir Plus Abacavir/Lamivudine in Antiretroviral Treatment-naive HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246998	A2
(410)	NCT02249962	Option B+: Study on Safety, Viral Suppression, and Survival on Second Line ART. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02249962	A5
(411)	NCT02269462	A Study to Evaluate the Effects of Genetic Factors on the Pharmacokinetics of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Lactation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269462	A1
(412)	NCT02273765	Raltegravir Versus Efavirenz in Naive HIV-1-infected Patients Receiving Rifampin for Active Tuberculosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02273765	A3
(413)	NCT02283060	Sleep and Cognition After Atripla to Stribild Switch. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283060	A1
(414)	NCT02284035	Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284035	A1
(415)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114	A1
(416)	NCT02285374	Efavirenz to Dolutegravir Switch in Patients With CNS Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285374	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(417)	NCT02302547	Trial to Evaluate the Interest of a Reductive Anti Retroviral Strategy Using Dual Therapy Inspite of Triple Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302547	A3
(418)	NCT02308332	Effect of SwitChing AtriPla to Eviplera on Neurocognitive and Emotional Functioning. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02308332	A1
(419)	NCT02345226	Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345226	A3
(420)	NCT02403674	Comparison of MK-1439A and ATRIPLA™ in Treatment-Naive Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Participants (MK-1439A-021). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403674	A2
(421)	NCT02404259	PK TDF in Thai HIV-infected Children. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404259	A1
(422)	NCT02412436	PK Study of Rifampicin Interactions With DMPA and Efaviranz in TB. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412436	A5
(423)	NCT02415595	Dose-finding Study of BMS-955176 to Treat HIV-1 Infected Treatment-naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415595	A2
(424)	NCT02421289	Influence of Cytochrome P2B6 on Efavirenz Dose in HIV-infected Thai Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02421289	A2
(425)	NCT02426866	Risk of CV Events With EFV vs. EFV-free Regimens. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02426866	A5
(426)	NCT02447016	Decrease of Neuropsychiatric Side Effects After Switching From Atripla to Eviplera. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02447016	A1
(427)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(428)	NCT02475915	Efficacy of VHM After Treatment Interruption in Subjects Initiating ART During Acute HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475915	A2
(429)	NCT02477527	Atripla to Stribild Switch Study to Evaluate Sleep Disturbances. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477527	A1
(430)	NCT02486510	Effect of Cytoreductive Chemotherapy and a CCR5 Coreceptor Antagonist on HIV-1 Eradication. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486510	A2
(431)	NCT02489461	Efficacy, Safety and Optimal Dose Selection VM-1500 in Comparison to Efavirenz When Added to Standard-of-care Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489461	A2
(432)	NCT02499874	SSAT063- Pharmacokinetics of Efavirenz 400 mg Once Daily During Pregnancy in HIV-1 Infected Women. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499874	A5
(433)	NCT02529059	SSAT058: Atripla to Eviplera Switch in Patients Without Central Nervous System Symptoms. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529059	A1
(434)	NCT02547844	Evolution of Plasma Lipid Profile in Patients With HIV1 Who Change Atripla to Eviplera Compared to Continue With Atripla. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547844	A1
(435)	NCT02556268	Interaction With HIV Antiretroviral Agents. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556268	A1
ICTRP			
(436)	ACTRN12610001097033	A randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial to compare the safety and efficacy of reduced dose efavirenz (EFV) with standard dose EFV plus two nucleotide reverse transcriptase inhibitors (N(t)RTI) in antiretroviral-naïve Human Immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals over 96 weeks. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610001097033	A2
(437)	ACTRN12610001098022	ALTAIR - Alternative Antiretroviral Strategies: A Comparison of Three Initial Regimens. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610001098022	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(438)	ChiCTR-ONRC-13003483	A clinical study of antiviral therapy in adults with early HIV infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONRC-13003483	A5
(439)	ChiCTR-OPC-15006528	Monitoring of Antiviral Therapy Indicators and Optimizing Treatment Management Model. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-15006528	A1
(440)	ChiCTR-TRC-14004908	Rilpivirine Versus Efavirenz with Tenofovir and lamivudine‘s use in treatment-naive adults with HIV-1 infection and injection drug use on Methadone maintenance treatment. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004908	A2
(441)	CTRI/2012/03/002471	study with HIV-HBV coinfected patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/03/002471	A2
(442)	CTRI/2012/08/002923	Once daily dose of Nevirapine (400 mg) versus twice daily dose (200 mg) of Nevirapine in HIV and Tuberculosis infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002923	A2
(443)	DRKS00000722	Noninterventional Study of Safety, Efficacy, Adherence, and Health Related Quality of Life in Patients Receiving a Once Daily Single Tablet Regimen for HIV 1 Infection in Germany STR-NIS – (STRike). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000722	A5
(444)	EUCTR2004-001827-39-IT	NATIONAL, MULTICENTER, RANDOMISED, OPEN STUDY TO VALUATE THE EFFICACY OF DIFFERENT THERAPEUTIC STRATEGIES TO AVOID THE IMMUNOLOGIC FAILURE IN MULTIRESISTENT HIV-1 INFECTED PATIENTS. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001827-39-IT	A1
(445)	EUCTR2004-001914-15-GB	A multicentre, randomised, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, UK427,857, in combination with zidovudine/lamivudine versus efavirenz in combination with zidovudine/lamivudine for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001914-15-GB	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(446)	EUCTR2004-002254-59-IE	A phase 3, open label, randomised, parallel group study to compare the effect on prevention and resolution of treatment related adverse events of a simplified, once daily regimen of a fixed dose combination tablet of emtricitabine and tenofovir DF versus twice daily co-formulated zidovudine and lamivudine (Combivir®) or zidovudine and lamivudine, in virologically suppressed, HIV infected patients taking efavirenz. - SWEET Study. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002254-59-IE	A2
(447)	EUCTR2004-003866-13-DE	A phase IIb, 96 week, randomised, partially,double-blinded,multicentre,parallel group, repeat dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and antiviral effect of GW873140 in combination with COMBIVIR (lamividine and Zidovudine) upon selected immunological and virological markers of HIV-1 infection in antiretroviral therapy naive adults. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-003866-13-DE	A2
(448)	EUCTR2004-004055-19-DE	A Phase IIb randomized, partially blinded, dose-finding trial of TMC278 in antiretroviral naive HIV-1 infected subjects. - N/A. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004055-19-DE	A2
(449)	EUCTR2005-001164-32-IT	A RANDOMIZED STUDY, POSPECTIVE, ON THREE DIFFERENT STRATEGY OF HIV POSITIVE NAIVE FOR THE ANTIRETROVIRAL THERAPY. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001164-32-IT	A2
(450)	EUCTR2005-001431-30-GB	A Randomized, Open Label Study Assessing Safety, Tolerability, and Efficacy of an Induction/Maintenance Treatment Strategy Including Lopinavir/ritonavir (LPV/r) plus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) and Emtricitabine (FTC) versus Efavirenz (EFV) plus TDF and FTC in Antiretroviral-Naïve HIV-1/HCV Co-infected Subjects. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001431-30-GB	A2
(451)	EUCTR2005-004021-26-GB	Longitudinal relationship between lipodystrophy and adipocyte mitochondria DNA in HIV Patients: comparison between Efavirenz (Sustiva) plus AZT/3TC (Combivir) and a less mitochrondial DNA-toxic regimen - Tenefovir/Emtricitabine (Truvada) plus Efavirenz. - Mitochondrial DNA Study. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004021-26-GB	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(452)	EUCTR2006-002805-30-IT	Strategic long term, immunologically driven treatment interruptions in previously naive patients starting HAART: a controlled, randomized, multicenter study - (Therapeutic Structured Interruptions Study). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002805-30-IT	A2
(453)	EUCTR2006-003109-23-DE	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Antiretroviral Activity of MK-0518 Versus Efavirenz in Treatment Naïve HIV-Infected Patients, Each in Combination With TRUVADA™ - MK-0518 safety and efficacy study in treatment naïve patients. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003109-23-DE	A2
(454)	EUCTR2006-003425-81-GB	Host genetic factors influencing drug disposition and response to HIV treatment - Pharmacogenetics of HIV Therapy. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003425-81-GB	A5
(455)	EUCTR2006-004476-12-FR	A randomised open-label study comparing the safety and efficacy of three different combination antiretroviral regimens as initial therapy for HIV infection. - Altair. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004476-12-FR	A2
(456)	EUCTR2006-006076-38-GB	The Liverpool HIV TDM Registry: Studying influences upon plasma HIV drug exposure - The Liverpool HIV TDM Registry. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006076-38-GB	A5
(457)	EUCTR2007-000526-48-IT	Randomized, monocentric trial on sintoms, adherence,toxicity of alternate antiretrovirale regimen - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000526-48-IT	A2
(458)	EUCTR2007-002646-38-NL	A Phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 75 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a fixed background regimen consisting of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects - SPRINT Simplified Pill Regimen In Naive patients with TMC278. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002646-38-NL	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(459)	EUCTR2007-002647-25-BE	A Phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a background regimen containing 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects - Thrive. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002647-25-BE	A2
(460)	EUCTR2007-002698-29-ES	Efectos del tratamiento inicial con 2 pautas antirretrovirales estándares actuales sobre el metabolismo lipídico. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002698-29-ES	A2
(461)	EUCTR2007-003354-28-GB	A Phase 4, Open Label, Randomized, Controlled Study to Assess the Effect on Lipid Profile of Switching from a Stable HAART Regimen of fixed dose Abacavir/Lamivuidine (Kivexa) Plus Efavirenz, to Once Daily Atripla in Adult HIV-1 Infected Subjects With Raised Cholesterol - ROCKET - Randomized Open Label Switch for Cholesterol Elevation on Kivexa Evaluation Trial. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003354-28-GB	A1
(462)	EUCTR2007-003896-38-IT	PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS IN THE OPTIMIZATION OF ANTIRETROVIRAL TREATMENT. - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003896-38-IT	A1
(463)	EUCTR2007-004379-20-GB	A PHASE 2B MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, COMPARATIVE TRIAL OF UK-453,061, IN COMBINATION WITH TENOFOVIR DF AND EMTRICITABINE VERSUS EFAVIRENZ IN COMBINATION WITH TENOFOVIR DF AND EMTRICITABINE FOR THE TREATMENT OF ANTIRETROVIRAL-NAIVE HIV-1 INFECTED SUBJECTS. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004379-20-GB	A2
(464)	EUCTR2007-007839-33-IT	Adherence to a one pill, once-a-day antiretroviral regimen - ADONE STUDY. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007839-33-IT	A1
(465)	EUCTR2007-007934-21-IT	Intracellular concentration of Antiretrovirals)INCA STADY - INCA. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007934-21-IT	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(466)	EUCTR2008-000604-88-GB	A phase IV, two-arm, open-label, single-centre randomised pilot study to assess the feasibility of immeidate or deferred switching of HIV-infected individuals intolerant of efavirenz, ritonavir-boosted lopinavir or ritonavir-boosted atazanavir, to ritonavir-boosted darunavir - NNRTI/PI toxicity switch to darunavir study. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000604-88-GB	A1
(467)	EUCTR2008-000674-20-GB	A phase III, double blind, multi centre, randomised placebo controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing Central Nervous System (CNS) toxicity to TMC125 - Efavirenz taxicity switch to etravirine study. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000674-20-GB	A1
(468)	EUCTR2008-004970-41-FR	Phase II open-label randomized multicenter trial to compare the efficacy and safety of two different doses of raltegravir and efavirenz, all in combination with tenofovir and lamivudine, in naive HIV-1-infected patients receiving rifampin for active tuberculosis. - REFLATE TB. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004970-41-FR	A2
(469)	EUCTR2008-005113-21-GB	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 2b Trial to Determine The Efficacy, Tolerability And Safety Of 3 Dose Regimens Of RDEA806 and Open-Label Efavirenz as Active Control in HIV 1-Infected, Antiretroviral Naïve Subjects - Dose Response Naive Efficacy Study. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005113-21-GB	A2
(470)	EUCTR2008-006188-35-IT	Immunological efficacy of efavirenz based treatment in HIV-positive naive patients (a pylot study) - IMMUNEF. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006188-35-IT	A2
(471)	EUCTR2008-006439-12-BE	START study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006439-12-BE	A5
(472)	EUCTR2008-007004-29-IT	Maraviroc in HIV Acute INfection - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007004-29-IT	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(473)	EUCTR2008-008655-42-DK	A Phase IIb, multi-centre, randomised, double-blind, active-controlled, trial comparing the neuropsychiatric adverse event profile of etravirine 400 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral therapy-naïve HIV-1 infected subjects. - SENSE. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008655-42-DK	A2
(474)	EUCTR2009-010189-48-IT	. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010189-48-IT	A1
(475)	EUCTR2009-010269-21-DE	A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010269-21-DE	A2
(476)	EUCTR2009-010611-33-ES	Ensayo clínico para evaluar el efecto sobre la grasa subcutánea del cambio de EFV por LPV/r en pacientes infectados por VIH que desarrollaron lipoatrofia que sigue siendo clínicamente evidente a pesar del tratamiento con efavirenz y una combinación a dosis fija de análogos de nucleósidos no timidínicos. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010611-33-ES	A2
(477)	EUCTR2009-011662-28-IT	Exploratory study on inflammatory immune response related to endothelial dysfunction in HIV-infected na?ve patients treated with abacavir compared to tenofovir-based regimens. - ABRACADABRA. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011662-28-IT	A2
(478)	EUCTR2009-013795-44-GB	A randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial to compare the safety and efficacy of reduced dose efavirenz (EFV) with standard dose EFV plus two nucleotide reverse transcriptase inhibitors (N(t)RTI) in antiretroviral-naïve HIV-infected individuals over 96 weeks. - Encore1. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013795-44-GB	A2
(479)	EUCTR2010-018487-16-DE	Phase 2b study to select a once daily oral dose of GSK2248761 administered with tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018487-16-DE	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(480)	EUCTR2010-020983-39-NL	A phase 3 clinical trial to compare the safety and effectiveness of GSK1349572 and abacavir/lamivudine compared to Atripla over 96 weeks in patients with HIV infection who have not previously received treatment. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020983-39-NL	A2
(481)	EUCTR2010-021651-79-IT	. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021651-79-IT	A1
(482)	EUCTR2010-022120-72-GB	The impact of a new single therapy (Darunavir/ritonavir) on metabolism after successfully suppressing the virus with the normal treatment (Atripla) for HIV-1-infected patients (MIDAs). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022120-72-GB	A1
(483)	EUCTR2010-024007-27-GB	An open label, randomized study looking at the efficacy and safety of one Single Tablet Regimen of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate compared with another Single Tablet Regimen of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV infected people who have not been or are not being treated for HIV. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024007-27-GB	A2
(484)	EUCTR2011-001303-13-DE	HIV postexposure prophylaxis with Darunavir/r (PEPDar). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001303-13-DE	A1
(485)	EUCTR2011-002071-42-ES	N/A. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002071-42-ES	A1
(486)	EUCTR2011-004038-33-IT	Evaluation of the efficacy and the safety of the use of Atripla in alternate days versus the standard dose in HIV-1 infected patients already treated with a successful standard regimen. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004038-33-IT	A1
(487)	EUCTR2011-004420-35-BE	A Study of Bone Mineral Density in HIV Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004420-35-BE	A1
(488)	EUCTR2011-004935-30-IT	Study “before-after”: Adherence Evaluation to antiretroviral therapy administered in two different ways. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004935-30-IT	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(489)	EUCTR2011-004963-56-GB	This open label trial will recruit patients with HIV who are already receiving anti-HIV treatment which includes a Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) and emtricitabine/tenofovir disoproxil fumurate (Truvada). Patients will be randomised to either remain on the same anti-HIV drugs as prior to the study (namely consisting of NNRtI and Truvada) or switch to receive an investigational single tablet regimen (EVG/COBI/FTC/TDF) which contains 2 experimental drugs (EVG and COBI). ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004963-56-GB	A1
(490)	EUCTR2012-001573-93-DE	Study investigating a new medicine - MK-1439 in patients diagnosed with HIV-1 without previous treatment for this disease. The study has 2 parts and neither the doctor or patient will know the treatment group. All the patients will be treated with Truvada, some of the patients will be treated in addition with MK-1439, while the others will be treated in addition with Efavirenz. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001573-93-DE	A2
(491)	EUCTR2012-003595-39-ES	A clinical trial to compare brain function and neurocognitive performance in antiretroviral treatments with different levels of penetration in the central nervous system. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003595-39-ES	A2
(492)	EUCTR2012-004556-11-IT	Study of monotherapy versus standard care in patients affected by HIV. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004556-11-IT	A1
(493)	EUCTR2012-004970-24-ES	Virological and immunological safety of a dose reduction strategy antiretroviral regimen with efavirenz / tenofovir / emtricitabine. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004970-24-ES	A1
(494)	EUCTR2014-002095-93-GB	A clinical research study to see how six medications that are approved for the treatment of HIV-1 infection affect the kidneys. The six approved medications are Stribild, Truvada, Atripla, Reyataz, Norvir, and Kivexa. Both the patient and the investigator will know which medication the patient is receiving. This is a randomised (by chance, like the flip of a coin) study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002095-93-GB	A6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(495)	ISRCTN04750658	Randomised open multicentre trial comparing stavudine versus abacavir, both combined with lamivudine/efavirenz, in Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected antiretroviral naïve patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN04750658	A2
(496)	ISRCTN41611080	Evaluation of two Trizivir-based strategies of induction-maintenance in antiretroviral-naive HIV-infected patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN41611080	A2
(497)	ISRCTN68035289	Interaction between human immunodeficiency virus (HIV) drugs (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors [NNRTIs]) and anti-platelet agents. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN68035289	A1
(498)	ISRCTN69078957	Children with human immunodeficiency virus (HIV) in Africa - pharmacokinetics and acceptability/adherence of simple antiretroviral regimens (CHAPAS-3 trial). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN69078957	A1
(499)	ISRCTN81045654	Investigating the effect of maraviroc on Microbial Translocation in HIV infected individuals who are receiving antiretroviral therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN81045654	A5
(500)	JPRN-C000000243	Open-label randomized multicenter study of once daily antiretroviral treatment regimen comparing ritonavir boosted atazanavir to efavirenz. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000243	A2
(501)	NCT00000885	Treatment Success and Failure in HIV-Infected Subjects Receiving Indinavir in Combination With Nucleoside Analogs: A Rollover Study for ACTG 320. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000885	A2
(502)	NCT00000893	Safety, Tolerability, and Anti-HIV Activity of DMP 266 (Efavirenz) in Combination With Nelfinavir in HIV-Positive Children. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000893	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(503)	NCT00000903	Addition of Efavirenz or Nelfinavir to a Lamivudine/Zidovudine/Indinavir HIV Treatment Regimen. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000903	A2
(504)	NCT00000912	A Study on Amprenavir in Combination With Other Anti-HIV Drugs in HIV-Positive Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000912	A1
(505)	NCT00000914	A Study of the Effectiveness of Different Anti-HIV Treatments in HIV-Positive Individuals Who Have Been on a Protease Inhibitor-Containing Drug Regimen for at Least 16 Weeks. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000914	A2
(506)	NCT00000918	A Study to Compare The Ability of Different Anti-HIV Drugs to Decrease Viral Load After Nelfinavir (an Anti-HIV Drug)Treatment Failure. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000918	A1
(507)	NCT00000919	A Study to Evaluate Various Combinations of Anti-HIV Medications to Treat Early HIV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000919	A2
(508)	NCT00000922	A Study to Evaluate the Long-Term Effectiveness of Three Anti-HIV Drug Regimens in HIV Infected Patients Who Have Never Been Exposed to Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000922	A2
(509)	NCT00000939	A Study to Compare the Effectiveness of Different Anti-HIV Drug Regimens in Keeping Levels of HIV in the Blood as Low as Possible. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000939	A2
(510)	NCT00001086	A Study of Abacavir Plus Indinavir Sulfate Plus Efavirenz in HIV-Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00001086	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(511)	NCT00001087	The Effectiveness of Nelfinavir and Efavirenz, Used Alone or Together, Combined With Other Anti-HIV Drugs in Patients Who Have Taken Anti-HIV Drugs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00001087	A2
(512)	NCT00001119	Effects on the Immune System of Anti-HIV Drugs in Patients Recently Infected With HIV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00001119	A2
(513)	NCT00001122	A Study of an Adherence Plan to Help HIV-Positive Patients Take Their First Anti-HIV Medications Correctly. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00001122	A2
(514)	NCT00001758	Continued Antiretroviral Therapy With Abacavir, Amprenavir and Efavirenz. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00001758	A1
(515)	NCT00001766	Drug Interactions Among Anti-HIV Agents. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00001766	A2
(516)	NCT00002213	The Safety and Effectiveness of 1592U89 Plus 141W94 Plus DMP 266 in Patients With HIV Who Developed a Resistance to Protease Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002213	A2
(517)	NCT00002220	Indinavir Plus Efavirenz Plus Adefovir Dipivoxil in HIV-Infected Patients Who Have Not Had Success With Nelfinavir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002220	A2
(518)	NCT00002225	A Study of Efavirenz in Combination With Stavudine and Didanosine. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002225	A2
(519)	NCT00002227	A Study of Efavirenz in HIV-Infected Patients Who Have Never Taken Anti-HIV Drugs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002227	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(520)	NCT00002230	A Randomized, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Efavirenz, Didanosine, and Stavudine in Combination With or Without Hydroxyurea in Antiretroviral Naive or Experienced HIV-Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002230	A2
(521)	NCT00002234	Safety and Effectiveness of Giving an Anti-HIV Drug Combination of Adefovir Dipivoxil Plus Didanosine Plus Efavirenz Plus Lamivudine Once Daily to HIV-Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002234	A2
(522)	NCT00002235	A Study on the Safety and Effectiveness of Twice-Daily Nelfinavir Plus Twice-Daily Indinavir Plus Efavirenz in HIV-Positive Patients Who Have Never Taken Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) or Protease Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002235	A2
(523)	NCT00002239	A Study to Compare Three Doses of T-20 When Given in Combination With Abacavir, Amprenavir, Ritonavir, and Efavirenz to HIV-Infected Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002239	A2
(524)	NCT00002362	A Comparison of Emtricitabine and Abacavir Used in a Three-Drug Combination in HIV-Infected Patients Who Have Never Taken Anti-HIV Drugs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002362	A2
(525)	NCT00002387	The Safety and Effectiveness of Indinavir Sulfate Plus Efavirenz. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002387	A2
(526)	NCT00002393	A Study of Indinavir Taken With or Without DMP 266. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002393	A2
(527)	NCT00002419	Safety and Effectiveness of Giving Adefovir Dipivoxil Plus Abacavir Plus Efavirenz Plus Amprenavir to HIV-Infected Patients Who Have Failed to Respond to Previous Protease Inhibitor Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002419	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(528)	NCT00002447	A Study to Compare Two Anti-HIV Drug Combinations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002447	A2
(529)	NCT00002448	A Study to Compare the Effects of Two Anti-HIV Drug Combinations on the Immune Systems of HIV-Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002448	A2
(530)	NCT00004582	ABT-378/Ritonavir and Efavirenz in HIV-Infected Patients Who Have Taken More Than One Protease Inhibitor in the Past. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004582	A1
(531)	NCT00004585	A Study of the Safety and Effectiveness of Combination Anti-HIV Therapy in HIV-Infected Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004585	A2
(532)	NCT00004852	Safety and Effectiveness of Lamivudine When Given Once a Day Versus Twice a Day in Combination With Other Anti-HIV Drugs in HIV-Infected Adults Who Have Never Received Anti-HIV Drugs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004852	A2
(533)	NCT00005000	Treatment With Nelfinavir or Efavirenz of HIV-Infected Patients Who Have Never Received Anti-HIV Drugs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005000	A2
(534)	NCT00005017	Effectiveness and Safety of Epivir/Ziagen/Zerit (3TC/ABC/d4T) Versus Epivir/Ziagen/Sustiva (3TC/ABC/EFV) Versus Epivir/Ziagen/Agenerase/Norvir (3TC/ABC/APV/RTV) in HIV Patients Who Have Never Received Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005017	A2
(535)	NCT00005018	Safety and Effectiveness of a Combination Anti-HIV Drug Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005018	A2
(536)	NCT00005762	Drug Interactions of Amprenavir and Efavirenz, in Combination With a Second Protease Inhibitor, in HIV-Negative Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005762	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(537)	NCT00005918	Effectiveness and Safety of Two Forms of Stavudine in HIV-Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005918	A2
(538)	NCT00006154	A Study to Evaluate the Use of a Protease Inhibitor and of Interleukin-2 (IL-2) in the Treatment of Early HIV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006154	A2
(539)	NCT00006190	A Study to Determine How and Why HIV-Infected Subjects on Anti-viral Treatment Develop Lipodystrophy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006190	A2
(540)	NCT00006208	A Comparison of Emtricitabine and Stavudine Used With Didanosine Plus Efavirenz in HIV-Infected Patients Who Have Not Taken Anti-HIV Drugs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006208	A2
(541)	NCT00011895	Safety and Effectiveness of TRIZIVIR (Abacavir/Lamivudine/Zidovudine) With Efavirenz in HIV-Infected Patients Who Have Never Taken Anti-HIV Drugs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00011895	A2
(542)	NCT00013520	Comparison of Three Different Initial Treatments Without Protease Inhibitors for HIV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00013520	A2
(543)	NCT00013897	A Comparison of BMS-232632 With Efavirenz, Each in Combination With Zidovudine-Lamivudine. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00013897	A2
(544)	NCT00014937	Simplified Drug Regimens for HIV Patients in ACTG 388 or Patients Who Responded to A First Potent Combination Regimen. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00014937	A2
(545)	NCT00016601	Depo-Medroxyprogesterone Acetate (DMPA, Depo-Provera) Use With Certain Anti-HIV Drugs in HIV-Infected Women. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00016601	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(546)	NCT00016718	Safety and Effectiveness of Emtricitabine, Efavirenz, and Didanosine in HIV Infected Children Who Have Taken Few or No Anti-HIV Drugs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00016718	A2
(547)	NCT00017758	The Effect of Efavirenz and Nelfinavir on the Blood Levels of Certain Lipid-Lowering Drugs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00017758	A1
(548)	NCT00018083	Intensive Pharmacokinetics of the Nelfinavir-Rifabutin Interaction in Patients With HIV-Related Tuberculosis Treated With a Rifabutin-Based Regimen. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00018083	A5
(549)	NCT00021463	Changing to Nonprotease Inhibitor Treatment to Improve Side Effects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00021463	A1
(550)	NCT00023218	Effect of a Change in HIV Therapy on Liver Steatosis, Inflammation, and Fibrosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00023218	A2
(551)	NCT00023413	TBTC Study 23C: Pharmacokinetics of Intermittent Rifabutin and Isoniazid With Daily Efavirenz. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00023413	A5
(552)	NCT00028327	Potent Antiviral Therapy for Critically Ill HIV Infected Patients Admitted to Intensive Care. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00028327	A2
(553)	NCT00031070	Increasing HAART-Induced Immune Restoration With Cyclosporine. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00031070	A2
(554)	NCT00038220	Effectiveness of ABT-378/Ritonavir Plus Lamivudine Plus Efavirenz Plus Tenofovir DF in HIV-Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00038220	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(555)	NCT00038532	Amprenavir/Ritonavir, Saquinavir/Ritonavir or Efavirenz in HIV-Infected Subjects Following Failure With Kaletra (ABT-378/Ritonavir) as Their First Protease Inhibitor Based HAART. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00038532	A2
(556)	NCT00039741	Anti-HIV Drug Regimens and Treatment-Switching Guidelines in HIV Infected Children. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00039741	A1
(557)	NCT00050895	Comparing the Safety, Effectiveness, and Tolerability of Three Anti-HIV Drug Regimens for Treatment-Naive Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00050895	A2
(558)	NCT00051090	Treatment of Hepatitis B Virus (HBV) Before Beginning Anti-HIV Drugs in Patients With Both HBV and HIV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00051090	A5
(559)	NCT00053638	A New Tablet Containing Two FDA-Approved Drugs In HIV-Infected Patients Who Have Not Received Prior Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00053638	A2
(560)	NCT00074581	Preventing Sexual Transmission of HIV With Anti-HIV Drugs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00074581	A2
(561)	NCT00075231	A Simplified Kaletra® (Lopinavir/Ritonavir)-Based Therapy Versus a Sustiva® (Efavirenz)-Based Standard of Care in Previously Non-Treated HIV-Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00075231	A2
(562)	NCT00075907	Anti-HIV Drug Regimens With or Without Protease Inhibitors and Drug Level Monitoring in HIV Infected Adolescents. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00075907	A2
(563)	NCT00080522	Strategies for Delivering Anti-HIV Therapy in South Africa. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00080522	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(564)	NCT00084136	Prospective Evaluation of Anti-retroviral Combinations for Treatment Naive, HIV Infected Persons in Resource-limited Settings. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00084136	A2
(565)	NCT00091936	Effectiveness of Directly Observed Therapy in Combined HIV and Tuberculosis Treatment in Resource-limited Settings. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00091936	A2
(566)	NCT00098293	Trial of Maraviroc (UK-427,857) in Combination With Zidovudine/Lamivudine Versus Efavirenz in Combination With Zidovudine/Lamivudine. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00098293	A2
(567)	NCT00100048	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of an Investigational Drug in HIV Infected Patients (0518-004)(COMPLETED). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00100048	A2
(568)	NCT00100568	Efavirenz and Lamivudine/Zidovudine for Treatment-Naive HIV Infected Adults in Senegal. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00100568	A5
(569)	NCT00100581	Effects of Anti-HIV Therapy on Treatment for Hepatitis C in HCV/HIV Infected Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00100581	A2
(570)	NCT00100594	Efavirenz and Lamivudine/Zidovudine for Treatment-Naive HIV Infected People in Wenxi County, Shanxi Province, China. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00100594	A5
(571)	NCT00102960	Anti-HIV Drugs for Treating Infants Who Acquired HIV Infection at Birth. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00102960	A1
(572)	NCT00110305	A Study of TMC278 in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected Patients, Who Are Not Treated With Antiretroviral Medicines. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00110305	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(573)	NCT00112047	Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine/Efavirenz Versus Combivir/Efavirenz in Antiretroviral-Naive HIV-1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00112047	A2
(574)	NCT00115609	Efficacy of Tenofovir-Emtricitabine and Efavirenz in HIV Infected Patients With Tuberculosis (ANRS129). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00115609	A5
(575)	NCT00116116	DART II - A Phase IV Study of 3 Antiretroviral Medicines in Combination, in HIV Patients Who Have Not Been Previously Treated With Antiretroviral Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00116116	A5
(576)	NCT00116298	Rollover Study for Zerit (Stavudine) ER Studies (-096, -099). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00116298	A5
(577)	NCT00116415	DART I - A Phase IV Study of 3 Antiretroviral Medicines in Combination, in HIV Patients Who Have Not Been Previously Treated With Antiretroviral Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00116415	A5
(578)	NCT00118898	Efavirenz or Atazanavir/Ritonavir Given With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate or Abacavir/Lamivudine in HIV Infected Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00118898	A2
(579)	NCT00120510	Early Versus Standard Start of Anti-HIV Therapy for Treatment-Naive Adults in Haiti. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00120510	A2
(580)	NCT00121017	A Study Exploring an Induction-Maintenance Kaletra-Based Therapy Versus a Sustiva-Based Regimen in Previously Non-Treated, HIV-1/HCV Co-Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00121017	A2
(581)	NCT00122538	Once-daily Highly Active Antiretroviral Treatment Regimen Administration in HIV-1 Infected Children in Burkina Faso (ANRS 12103 BURKINAME). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00122538	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(582)	NCT00127959	Virological and Clinical Anti-Hepatitis B Virus (HBV) Efficacy of Tenofovir and Emtricitabine in Patients With HIV/HBV co-Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00127959	A2
(583)	NCT00127972	2NN & CHARM Long-Term Follow-up Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00127972	A2
(584)	NCT00135343	A Pilot Study of Atazanavir/Ritonavir/Efavirenz as a Nucleoside Sparing Regimen. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00135343	A2
(585)	NCT00135369	Switching HIV-1 Infected Subjects From a Highly Active Anti-Retroviral Treatment (HAART) Regimen Dosed Twice Daily or More Frequently to a Once-Daily Regimen. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00135369	A1
(586)	NCT00135382	Study Switching HIV-1 Infected Patients With an Undetectable Viral Load on a First Protease Inhibitor-Based Regimen to an Efavirenz-Based Regimen. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00135382	A1
(587)	NCT00158405	Randomised Trial of Structured Treatment Interruption of HAART in HIV-Infected Adults in Abidjan (ANRS 1269 TRIVACAN). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00158405	A2
(588)	NCT00158457	Simple Once Daily Triple Regimen Including Tenofovir, Emtricitabine and Efavirenz in HIV-1 Infected Patients (ANRS 1207). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00158457	A5
(589)	NCT00158470	Feasibility Study of a Once Daily Antiretroviral Regimen in Vietnam (ANRS 1210 VIETAR). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00158470	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(590)	NCT00158821	Study of Treatment of Antiretroviral-naive, HIV-1-Infected Patients Comparing Tenofovir Disoproxil Fumarate Administered in Combination With Lamivudine and Efavirenz vs. Stavudine, Lamivudine and Efavirenz. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00158821	A2
(591)	NCT00162097	Pharmacokinetics of Efavirenz in HIV-1 Infected Subjects With Hepatic Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00162097	A5
(592)	NCT00162188	An Expanded Access Study of Oral Liquid Efavirenz in the Treatment of Children With HIV Infection: Canada. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00162188	A1
(593)	NCT00162227	An Expanded Access Study of Oral Liquid Efavirenz in the Treatment of Children With HIV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00162227	A1
(594)	NCT00162643	PI Vs. NNRTI Based Therapy for HIV Advanced Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00162643	A2
(595)	NCT00192595	Tenofovir in HIV/HBV Coinfection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00192595	A2
(596)	NCT00192660	HIV Infection And Metabolic Abnormalities Protocol 1 (HAMA001). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00192660	A5
(597)	NCT00196599	Pilot Study on Once Daily FTC, ddI, Efavirenz Combination in Antiretroviral Naive HIV Infected Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00196599	A5
(598)	NCT00196612	Once Daily Antiretroviral Therapy in HIV Infected Adults Treated With HAART. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00196612	A1
(599)	NCT00197613	The Adult Antiretroviral Treatment and Resistance Study (Tshepo). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00197613	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(600)	NCT00224458	Combination of Efavirenz and Truvada - COMET Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00224458	A1
(601)	NCT00234091	When to Start Anti-HIV Drugs in Children Infected With HIV (The PREDICT Study). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00234091	A1
(602)	NCT00255840	Evaluation of Two Anti-HIV Treatment Strategies in Resource-Limited South African Communities. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00255840	A2
(603)	NCT00256828	Once a Day (QD) - Twice a Day (BID) Clinical Trial: Didanosine, Lamivudine and Efavirenz Versus Zidovudine, Lamivudine and Efavirenz in the Starting Treatment of HIV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00256828	A2
(604)	NCT00260078	Blood Levels of Anti-HIV Drugs Used in Combination Regimens in HIV Infected Children. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00260078	A1
(605)	NCT00266058	Drug Interaction Study Between Antimalarial and Anti-HIV Medications. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00266058	A2
(606)	NCT00280969	Comparing the Effectiveness Between Ritonavir Boosted Atazanavir and Efavirenz for the First HIV Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00280969	A2
(607)	NCT00302822	Intensification With Enfuvirtide in Naive HIV-infected Patients (ANRS130). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00302822	A2
(608)	NCT00307502	Study to Determine the Pharmacokinetic Behavior of Antiretroviral Drugs in Patients Infected by HIV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00307502	A1
(609)	NCT00314626	Antiretroviral Treatment Simplification Study With Efavirenz + Abacavir + 3TC Once Daily. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00314626	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(610)	NCT00332306	Safety and Efficacy of Two Once Daily Anti Retroviral Treatment Regimens Along With Anti-tuberculosis Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00332306	A2
(611)	NCT00335322	ALTAIR - Alternative Antiretroviral Strategies : a Comparison of Three Initial Regimens. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00335322	A2
(612)	NCT00342355	Antiretroviral Therapy for Advanced HIV Disease in South Africa. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00342355	A2
(613)	NCT00344760	A Study to Evaluate of the Efficacy of Enfuvirtide During the Induction Phase of Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00344760	A2
(614)	NCT00350272	Comparison of Elvucitabine/Efavirenz/Tenofovir Versus Lamivudine/Efavirenz/Tenofovir in HIV-1 Infected, Treatment Naive Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00350272	A2
(615)	NCT00357188	Dose Finding Confirmation of Atazanavir With Ritonavir and Efavirenz (ATV/RTV + EFV) in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00357188	A1
(616)	NCT00364793	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Efavirenz in HIV-Infected Children. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00364793	A1
(617)	NCT00365612	Single Tablet Regimen (STR) Simplification Study for HIV-1 Infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00365612	A1
(618)	NCT00369941	A Study to Evaluate the Safety and Antiretroviral Activity of MK-0518 Versus Efavirenz in Treatment Naive HIV-Infected Patients, Each in Combination With TRUVADA (0518-021 EXT). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00369941	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(619)	NCT00385957	Immunological and Viral Response to Antiretrovirals in HIV Patients With CD4 Cell Count Below 100. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00385957	A2
(620)	NCT00386659	Immune Reconstitution in naïve HIV Patients With CD4 <100 Cells/mL When Treated With Lopinavir or Efavirenz. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00386659	A2
(621)	NCT00399685	Drug Interaction - Oral Contraceptive. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00399685	A1
(622)	NCT00414635	FOTO: Five Consecutive Days on Treatment With Efavirenz, Tenofovir, and Emtricitabine Followed by Two Days Off Treatment Versus Continuous Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00414635	A1
(623)	NCT00427297	Optimizing Pediatric HIV-1 Treatment in Infants With Prophylactic Exposure to Nevirapine, Nairobi, Kenya. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00427297	A1
(624)	NCT00428116	Optimizing Pediatric HIV-1 Treatment, Nairobi, Kenya. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00428116	A1
(625)	NCT00442962	HIV Treatment Reinitiation in Women Who Received Anti-HIV Drugs to Prevent Mother-to-Child Transmission of HIV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00442962	A5
(626)	NCT00444379	Anti-Retrovirals for Kaposi‘s Sarcoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00444379	A2
(627)	NCT00457665	Mechanisms of Lipodystrophy in HIV-Infected Pateints. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00457665	A2
(628)	NCT00474435	Pharmacokinetics of Emtricitabine/Tenofovir/Efavirenz in HIV-infected Patients With Tuberculosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00474435	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(629)	NCT00476424	A Pharmacokinetic Study of Once Daily Efavirenz 400 mg Versus 600 mg in Thai HIV-1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00476424	A5
(630)	NCT00476606	A Prospective Cohort of Children With HIV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00476606	A5
(631)	NCT00482963	A Study of the Drug Interactions Between a Hormonal Emergency Contraception and an HIV Medication. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482963	A1
(632)	NCT00483054	Efavirenz-based Versus Nevirapine-based Antiretroviral Therapy Among HIV-infected Patients Receiving Rifampin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00483054	A2
(633)	NCT00495326	Comparison of Nevirapine and Efavirenz for the Treatment of HIV-TB Co-infected Patients (ANRS 12146 CARINEMO). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00495326	A2
(634)	NCT00523458	A Study to Determine the Best Dose of Antivirals in Patients With Both TB and HIV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00523458	A2
(635)	NCT00525239	HIV Antiretroviral Drugs and Metabolism. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00525239	A2
(636)	NCT00532168	Once-daily Antiretroviral Therapy in HIV-1 Infected Patients With CD4+ Cell Counts Below 100 Cells/Mcl. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00532168	A2
(637)	NCT00533390	Randomized Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of Concomitant Use of Rifampicin and Efavirenz 600 X 800mg. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00533390	A2
(638)	NCT00537966	Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-Term Observational Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00537966	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(639)	NCT00540449	TMC278-TiDP6-C209: A Clinical Trial in Treatment Naive HIV-1 Patients Comparing TMC278 to Efavirenz in Combination With Tenofovir + Emtricitabine. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00540449	A2
(640)	NCT00543725	TMC278-TiDP6-C215: A Clinical Trial in Treatment Naive HIV-subjects Patients Comparing TMC278 to Efavirenz in Combination With 2 Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00543725	A2
(641)	NCT00545558	Effects of Anti-HIV Drugs on the Hepatitis C Virus (HCV) in Adults Infected With Both HCV and HIV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00545558	A5
(642)	NCT00549198	KIVEXA Vs TRUVADA, Both Administered With Efavirenz, In ART-Naive Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00549198	A2
(643)	NCT00556634	Incidence and Severity of Neuropsychiatric Adverse Events of Efavirenz Given as a Stepped Dosage vs. the Usual Dosage. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00556634	A2
(644)	NCT00573001	Evaluation of 4 New Simplified Antiretroviral Treatments in Naive HIV-1 Infected Patients in Africa (ANRS 12115 DAYANA). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00573001	A2
(645)	NCT00615745	ONCE - Only Nocturnal Combination Evaluation of Antiretroviral-Experienced HIV 1 Infected Subjects Switching to Atripla. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00615745	A1
(646)	NCT00620438	Drug Interaction Between Coartem® and Nevirapine, Efavirenz or Rifampicin in HIV Positive Ugandan Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00620438	A5
(647)	NCT00640887	Pharmacokinetics of Rifabutin Combined With Antiretroviral Therapy in Patients With TB/HIV Co-infection in South Africa. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00640887	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(648)	NCT00643968	Tenofovir DF + Efavirenz (TDF+EFV) Versus Tenofovir DF + Efavirenz + Lamivudine (TDF+EFV+3TC) Maintenance Regimen in Virologically Controlled Patients: COOL Trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00643968	A1
(649)	NCT00661960	CCRC: A Pilot Project of Virologic, Pharmacologic and Immunologic Correlates of Gastrointestinal-Associated Lymphoid Tissue Immune Reconstitution Following Raltegravir Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00661960	A2
(650)	NCT00668395	Effects of CYP2B6 Genetic Polymorphisms on Efavirenz Pharmacokinetics. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00668395	A1
(651)	NCT00697892	Pharmacokinetic Interactions Between Antiretroviral Agents and Antimalarial Drug Combinations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00697892	A1
(652)	NCT00727597	A Study in Underrepresented Patient Population or Regimen Tolerability: SUPPoRT. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00727597	A2
(653)	NCT00730223	Genetic Determinants of the Metabolism of Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730223	A5
(654)	NCT00734344	Pilot Study of Raltegravir/Truvada Versus Efavirenz/Truvada for Adults With Acute IV-1 Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00734344	A2
(655)	NCT00752856	Raltegravir + Lopinavir/Ritonavir Versus Efavirenz + Tenofovir + Emtricitabine in Treatment Naive Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00752856	A2
(656)	NCT00775606	Immune Reconstitution of Lopinavir/Ritonavir-Based vs Efavirenz-based HAART in Advanced HIV Disease. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00775606	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(657)	NCT00792324	Pilot Study Switching Individuals Receiving EFV With Continuing Central Nervous System Toxicity to TMC125. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00792324	A1
(658)	NCT00802802	Efavirenz (EFV) in HIV-Infected and HIV/Tuberculosis (TB) Coinfected Children. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00802802	A1
(659)	NCT00822315	Efficacy and Safety of 2 Raltegravir Doses in Naive HIV-1-infected Patients Receiving Rifampin for Active Tuberculosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00822315	A2
(660)	NCT00824421	A Study Of Different Doses Of UK-453, 061 Plus Truvada Compared To Efavirenz Plus Truvada In Patients Who Have Not Been Previously Treated For HIV-1. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00824421	A2
(661)	NCT00828789	VX-950-TiDP24-C134: Drug-drug Interaction Trial Between Combination of Efavirenz and Tenofovir Disoproxil Fumarate and Different Dosages of Telaprevir on Healthy Volunteer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00828789	A1
(662)	NCT00836212	Adjusting Antiretroviral Therapy Dosage Using Therapeutic Drug Monitoring. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00836212	A1
(663)	NCT00863668	Raltegravir Activity In Lymphoid Tissues. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00863668	A2
(664)	NCT00870363	A Pilot Project of Virologic, Pharmacologic and Immunologic Correlates of Gastrointestinal-Associated Lymphoid Tissue Immune Reconstitution Following Maraviroc Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00870363	A2
(665)	NCT00878306	Disulfiram Interactions With HIV Medications: Clinical Implications. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00878306	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(666)	NCT00924898	Treatment of Acute HIV With Emtricitabine, Tenofovir and Efavirenz (CID 0805). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00924898	A5
(667)	NCT00936195	Universal Use of EFV-TDF-FTC and AZT-3TC-LPV/r Combinations for HIV-1 PMTCT in Pregnant and Breastfeeding Women : a Phase 3 Trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00936195	A2
(668)	NCT00944957	Patient Preference, Sleep Quality, and Anxiety/Depression: A Comparison of Raltegravir and Efavirenz. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00944957	A1
(669)	NCT00951015	A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00951015	A2
(670)	NCT00966160	CD4 Cell Recovery in HIV-1 Patients Comparing 2 Treatment Regimes. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00966160	A2
(671)	NCT00978068	HIV Protease Inhibitors for the Prevention of Malaria in Ugandan Children. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00978068	A1
(672)	NCT00978237	Clinical Trial to Assess the Effect of the Change of Efavirenz (EFV) for Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) in Lipoatrophy in HIV-infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00978237	A1
(673)	NCT00984152	Trial of TDF/FTC + Raltegravir Versus TDF/FTC + Efavirenz in HIV-1-Infected Women. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00984152	A2
(674)	NCT00992069	Safety, Tolerability, and Effect of TMC207 and Efavirenz in Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00992069	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(675)	NCT00993031	Protease Inhibitors to Reduce Malaria Morbidity in HIV-Infected Pregnant Women. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00993031	A2
(676)	NCT01011413	Safety and Efficacy of Reduced Dose Efavirenz (EFV) With Standard Dose EFV Plus Two Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (N(t)RTI) in Antiretroviral-naïve HIV-infected Individuals. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01011413	A2
(677)	NCT01014481	Appropriate Timing of HAART in Co-infected HIV/TB Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01014481	A2
(678)	NCT01040091	Evaluation of the Cellular Pharmacology of Tenofovir and Emtricitabine According to HIV Infection Status. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01040091	A5
(679)	NCT01044810	Effectiveness of Efavirenz-based Regimen in HIV-1-infected Patients With Nevirapine Hypersensitivity. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01044810	A5
(680)	NCT01075152	Cryptococcal Optimal ART Timing Trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01075152	A2
(681)	NCT01087814	Sustiva Levels With Use of a Gel Capsule. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01087814	A1
(682)	NCT01098526	GSK1349572 Drug Interaction Study With Efavirenz. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01098526	A2
(683)	NCT01108926	PK of Tenofovir, Emtricitabine and Efavirenz in Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01108926	A1
(684)	NCT01127204	Evaluation of Simplified Antiretroviral Treatment Strategies in HIV Infected Children Treated by Antiretroviral (ARV) Before One Year of Age. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01127204	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(685)	NCT01146873	Treatment Options for Protease Inhibitor-exposed Children. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01146873	A2
(686)	NCT01147107	Hepatic Safety of Raltegravir Versus Efavirenz as HIV Therapy for Patients With HIV and HCV Coinfection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01147107	A2
(687)	NCT01160120	Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in Generic Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01160120	A5
(688)	NCT01173510	A Pilot Study to Determine if Raltegravir Eradicates HIV From Peripheral Blood Mononuclear Cells. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01173510	A2
(689)	NCT01180075	Tenofovir, Emtricitabine, Efavirenz and Atazanavir Pharmacokinetics in the Aging HIV-Infected Population. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01180075	A2
(690)	NCT01192035	PI or NNRTI as First-line Treatment of HIV in West Africa - the PIONA Trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01192035	A2
(691)	NCT01194856	Switching From Efavirenz to Atazanavir/ Ritonavir in HIV-infected Subjects With Good Virologic Suppression. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01194856	A1
(692)	NCT01231555	Dose-finding Study of GSK2248761 in Antiretroviral Therapy-Naive Subjects (SIGNET). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01231555	A2
(693)	NCT01254656	A Long Term Safety Study Of Lersivirine For The Treatment Of HIV-1 Infection In Subjects Who Have Completed Treatment With Lersivirine In Studies A5271015 And A5271022. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01254656	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(694)	NCT01263015	A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01263015	A2
(695)	NCT01268839	A Phase I, Open-label Trial to Explore the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of TMC278 (Rilpivirine) 25 mg Once Daily Following a 2-week Period Receiving Efavirenz, in Healthy Male and Female Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01268839	A1
(696)	NCT01270802	Effects of Switching Efavirenz to Raltegravir on Vascular Function and Bone Markers in HIV-infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01270802	A1
(697)	NCT01271894	The Intensive Pharmacokinetics Sub-study of Encore1 (ENCORE1-PK). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01271894	A2
(698)	NCT01293123	Raltegravir Cerebrospinal Fluid Pharmacodynamic Study in HIV-Infected Individuals. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01293123	A2
(699)	NCT01318096	Safety and Efficacy of Raltegravir+TDF+3TC in HBV/HIV Co-infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01318096	A2
(700)	NCT01338883	Efficacy, Safety, and Tolerability of Cenicriviroc (CVC) in Combination With Truvada or Sustiva Plus Truvada in HIV 1-infected, Antiretroviral Treatment-naïve, Adult Patients Infected With Only CCR5-tropic Virus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01338883	A2
(701)	NCT01340950	Clinical Trial of Brain-Penetrating HIV Drugs to Prevent Cognitive Impairment in China. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01340950	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(702)	NCT01343225	Effect of a Non-tenofovir, Non-efavirenz-based HIV Regimen on Bone Density and Vitamin D Levels in African-American Patients With HIV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01343225	A2
(703)	NCT01344148	Acquired Immunodeficiency Syndrome(AIDS) and Tuberculosis(Tb) Co-infection Treatment Strategies Study of China. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01344148	A2
(704)	NCT01352117	Antiretroviral Therapy (ART) Alone or With Delayed Chemo Versus ART With Immediate Chemo for Limited AIDS-related Kaposi‘s Sarcoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01352117	A2
(705)	NCT01380080	REMEMBER: Reducing Early Mortality & Morbidity by Empiric Tuberculosis (TB) Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01380080	A2
(706)	NCT01403051	High Dose Vitamin D and Calcium for Bone Health in Individuals Initiating HAART. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01403051	A2
(707)	NCT01435018	Three Chemo Regimens as an Adjunct to ART for Treatment of Advanced AIDS-KS. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01435018	A2
(708)	NCT01445223	A Study on Antiretroviral Therapy (ART) Naïve Patients On Different Regimens to Treat Hiv (NORTHIV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01445223	A2
(709)	NCT01451333	The Efavirenz (EFV) Central Nervous System Exposure Sub-study of Encore1. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01451333	A2
(710)	NCT01489046	Safety, Efficacy and Dose-response Study of BMS-986001 in Subjects With HIV-1 Infection Who Are Treatment-naive. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01489046	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(711)	NCT01509508	Impact of Immediate Versus South African Recommendations Guided ART Initiation on HIV Incidence. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01509508	A2
(712)	NCT01515813	Effect of HAART Vs. Statin Treatment on Endothelial Function and Inflammation/Coagulation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01515813	A2
(713)	NCT01516060	The Neurocognitive Sub-study of Encore1. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01516060	A2
(714)	NCT01529749	Effects of Losartan and Antiretroviral Regimen Containing Raltegravir in Fibrosis Inflammation Mediators, Cardiovascular Risk and Neurocognitive Disorders in HIV Infected Patients Previously Effectively Treated. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01529749	A1
(715)	NCT01541085	An Immunologic Study of Treatment-Naive HIV Patients Starting a Darunavir/Ritonavir- or Efavirenz-Based HAART. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01541085	A2
(716)	NCT01565889	Part A: Drug Interaction Study of Sofosbuvir and Antiretroviral Therapy (ART) Combinations in HIV and Hepatitis C Virus (HCV) Co-infected Patients. Part B: Efficacy and Safety of Sofosbuvir for 12 Weeks in HIV/HCV Co-infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565889	A2
(717)	NCT01583439	The Mochudi Prevention Project ART Protocol. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01583439	A2
(718)	NCT01618305	Evaluating the Response to Two Antiretroviral Medication Regimens in HIV-Infected Pregnant Women, Who Begin Antiretroviral Therapy Between 28 and 36 Weeks of Pregnancy, for the Prevention of Mother-to-Child Transmission. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01618305	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(719)	NCT01632345	A Dose-Ranging Study to Compare Doravirine (MK-1439) Plus TRUVADA® Versus Efavirenz Plus TRUVADA® in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Participants (MK-1439-007). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01632345	A2
(720)	NCT01632891	Comparing PI-Based to a nNRTI-based ART for Clearance of Plasmodium Falciparum Parasitemia in HIV-Infected. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01632891	A2
(721)	NCT01641809	Dose Ranging Study of GSK1265744 Plus Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors for Induction of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Virologic Suppression Followed by Virologic Suppression Maintenance by GSK1265744 Plus Rilpivirine. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01641809	A2
(722)	NCT01695954	Pharmacokinetic Study of Pitavastatin and Ritonavir-Boosted Darunavir or Efavirenz. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01695954	A5
(723)	NCT01709084	A Clinical Trial Comparing the Efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine/Rilpivirine (TDF/FTC/RPV) Versus TDF/FTC/Efavirenz (TDF/FTC/EFV) in Patients With Undetectable Plasma HIV-1 RNA on Current First-line Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01709084	A2
(724)	NCT01714414	A Trial to Confirm a Sustained Virological Suppression Defined as HIV-RNA <50 Copies/ml of 3 Different Doses of Fozivudine in Context to a Standard Zidovudine Based Antiretroviral Therapy Regimen. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01714414	A2
(725)	NCT01751555	Efficacy and Safety of TDF+3TC+EFV in Adults With HIV/HBV Coinfection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751555	A5
(726)	NCT01778413	Virological and Immunological Safety of a Dose Reduction Strategy Antiretroviral Regimen With Efavirenz / Tenofovir / Emtricitabine. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01778413	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(727)	NCT01789879	A Pharmacokinetic Evaluation of Levonorgestrel Implant and Antiretroviral Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01789879	A2
(728)	NCT01805258	Efficacy and Safety of Concomitant Use of Nevirapine and Rifampicin With HIV-TB. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01805258	A2
(729)	NCT01815580	HIV Test and Treat to Prevent HIV Transmission Among MSM and Transgender Women. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01815580	A2
(730)	NCT01815736	Open-Label Study to Evaluate Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01815736	A1
(731)	NCT01837277	Impact of a Raltegravir-based Regimen on Early Mortality of Severely Immunocompromised AIDS Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01837277	A2
(732)	NCT01844297	Efficacy and Safety of Tenofovir Plus Lamivudine Plus Efavirenz Regimen as First-line Antiretroviral Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01844297	A5
(733)	NCT01886404	EFV Pharmacokinetics & Pharmacogenomics in Older HIV-infected Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01886404	A2
(734)	NCT01900015	CHANGES IN LIVER STEATOSIS AFTER SWITCHING TO RALTEGRAVIR IN HIV/HCV COINFECTION. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01900015	A1
(735)	NCT01903031	Evaluating Pharmacokinetic Interactions With Vaginal Ring Contraceptives and ART. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01903031	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(736)	NCT01978743	Advanced Neuroimaging Evaluation of the Central Nervous System Biological Changes Associated With Efavirenz Therapy Switch to an Raltegravir-based Regimen. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01978743	A1
(737)	NCT01989910	Compare the Efficacy and Safety of Raltegravir Versus Efavirenz Combination Therapy in Treatment-naïve HIV-1 Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01989910	A2
(738)	NCT02057796	Systematic Empirical vs. Test-guided Anti-TB Treatment Impact in Severely Immunosuppressed HIV-infected Adults Initiating ART With CD4 Cell Counts <100/mm3. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057796	A2
(739)	NCT02164812	Study to Determine the Effect of Efavirenz on the ECG QTcF Interval in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02164812	A1
(740)	NCT02178592	Open-label Study of Dolutegravir (DTG) or Efavirenz (EFV) for Human Immunodeficiency Virus (HIV) - Tuberculosis (TB) Co-infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178592	A2
(741)	NCT02269462	A Study to Evaluate the Effects of Genetic Factors on the Pharmacokinetics of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Lactation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02269462	A2
(742)	NCT02273765	Raltegravir Versus Efavirenz in Naive HIV-1-infected Patients Receiving Rifampin for Active Tuberculosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02273765	A2
(743)	NCT02283060	Sleep and Cognition After Atripla to Stribild Switch. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283060	A1
(744)	NCT02284035	Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284035	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(745)	NCT02285374	Efavirenz to Dolutegravir Switch in Patients With CNS Toxicity. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285374	A1
(746)	NCT02345226	Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345226	A1
(747)	NCT02403674	Comparison of MK-1439A and ATRIPLA™ in Treatment-Naive Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Participants (MK-1439A-021). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02403674	A2
(748)	NCT02404259	PK TDF in Thai HIV-infected Children. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02404259	A1
(749)	NCT02415595	Dose-finding Study of BMS-955176 to Treat HIV-1 Infected Treatment-naive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02415595	A2
(750)	NCT02421289	Influence of Cytochrome P2B6 on Efavirenz Dose in HIV-infected Thai Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02421289	A2
(751)	NCT02426866	Risk of CV Events With EFV vs. EFV-free Regimens. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02426866	A5
(752)	NCT02447016	Decrease of Neuropsychiatric Side Effects After Switching From Atripla to Eviplera. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02447016	A1
(753)	NCT02475915	Efficacy of VHM After Treatment Interruption in Subjects Initiating ART During Acute HIV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475915	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(754)	NCT02489461	Efficacy, Safety and Optimal Dose Selection VM-1500 in Comparison to Efavirenz When Added to Standard-of-care Antiretroviral Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489461	A2
(755)	NCT02499874	SSAT063- Pharmacokinetics of Efavirenz 400 mg Once Daily During Pregnancy in HIV-1 Infected Women. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02499874	A5
(756)	NCT02547844	Evolution of Plasma Lipid Profile in Patients With HIV1 Who Change Atripla to Eviplera Compared to Continue With Atripla. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02547844	A1
(757)	NCT02556268	Interaction With HIV Antiretroviral Agents. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556268	A1
(758)	PACTR200912000 1702102	Food-Atripla pharmacokinetic study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR200912000170210 2	A2
(759)	PACTR201003000 1871293	Pharmacokinetic study: interactions between Artemisinin-based Combination Therapies and Antiretroviral Therapies in Malawi (ARV-ACT) Phase I Step 1. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201003000187129 3	A2
(760)	PACTR201003000 1971409	Pharmacokinetic study: interactions b/w Artemisinin-based Combination and Antiretroviral therapies in Malawi Phase I Step 2. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201003000197140 9	A2
(761)	PACTR201205000 384379	FATI-01. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201205000384379	A2
(762)	PACTR201208000 402280	STALEO. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201208000402280	A2
(763)	PACTR201210000 439384	A Study to Compare Efficacy in Terms of Plasma HIV-1 RNA Between 2 Fixed Dose Combinations After a Switch in Fully Suppressed Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201210000439384	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(764)	PACTR201312000661337	HAART study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201312000661337	A2
(765)	RPCEC00000134	Effectiveness and Safety of Tenofovir + Lamivudine + Efavirenz Generic Scheme for the Treatment of HIV Infection / AIDS in Patients of the CLS,Colombia, 2012-2013. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000134	A5
(766)	TCTR20141019001	Effect of switching efavirenz to rilpivirine in treatment of HIV-infected patients with dyslipidemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20141019001	A1
EU-CTR			
(767)	2004-000441-38	Large, Simple Trial Comparing Two Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy (The SMART Study). EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000441-38	A3
(768)	2004-000623-16	A retrospective study to compare the 3-year antiviral efficacy of nevirapine and efavirenz in combination with D4T and 3TC in 2NN patients. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000623-16	A5
(769)	2004-001827-39	NATIONAL, MULTICENTER, RANDOMISED, OPEN STUDY TO VALUATE THE EFFICACY OF DIFFERENT THERAPEUTIC STRATEGIES TO AVOID THE IMMUNOLOGIC FAILURE IN MULTIRESISTENT HIV-1 INFECTED PATIENTS.. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001827-39	A1
(770)	2004-001914-15	A multicentre, randomised, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, UK427,857, in combination with zidovudine/lamivudine versus efavirenz in combination with zidovudine/lamivudin.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001914-15	A3
(771)	2004-002050-66	INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO EN NIÑOS CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIH. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002050-66	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(772)	2004-002254-59	A phase 3, open label, randomised, parallel group study to compare the effect on prevention and resolution of treatment related adverse events of a simplified, once daily regimen of a fixed dose co.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002254-59	A1
(773)	2004-003866-13	A phase IIb, 96 week, randomised, partially,double-blinded,multicentre,parallel group, repeat dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and antiviral effect of GW873140 in c.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003866-13	A3
(774)	2004-004055-19	A Phase IIb randomized, partially blinded, dose-finding trial of TMC278 in antiretroviral naive HIV-1 infected subjects.. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004055-19	A3
(775)	2005-001164-32	A RANDOMIZED STUDY, POSPECTIVE, ON THREE DIFFERENT STRATEGY OF HIV POSITIVE NAIVE FOR THE ANTIRETROVIRAL THERAPY. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001164-32	A3
(776)	2005-001431-30	A Randomized, Open Label Study Assessing Safety, Tolerability, and Efficacy of an Induction/Maintenance Treatment Strategy Including Lopinavir/ritonavir (LPV/r) plus Tenofovir Disoproxil Fumarate (.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001431-30	A3
(777)	2005-002493-30	ENSAYO CLÍNICO PILOTO, ABIERTO, PARALELO Y ALEATORIZADO PARA EVALUAR LA UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN TERAPEUTICA DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE EFAVIRENZ EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH QUE INI.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002493-30	A3
(778)	2005-003243-31	Randomized, double-blind, study to compare the incidence and intensity lf neurologic and pschiatic adverse events of efavirenz when given as a stepped dosage (200 mg qd for 6 days, 400 mg qd for 7 .... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003243-31	A3
(779)	2005-003876-39	A Randomized, Open-label, Multi-center, Phase 3, 2-arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Peg interferon Alfa-2b Low-dose Maintenance Monotherapy Versus Standard Supportive Care in Patient.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003876-39	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(780)	2005-004021-26	Longitudinal relationship between lipodystrophy and adipocyte mitochondria DNA in HIV Patients: comparison between Efavirenz (Sustiva) plus AZT/3TC (Combivir) and a less mitochrondial DNA-toxic reg.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004021-26	A3
(781)	2006-001208-35	A multicentre, randomised study comparing the starting treatment with full dose or dose escalation of nevirapine in patients needing efavirenz withdrawal due to adverse reactions. Estudio multicént.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001208-35	A1
(782)	2006-002805-30	Strategic long term, immunologically driven treatment interruptions in previously naive patients starting HAART: a controlled, randomized, multicenter study. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002805-30	A3
(783)	2006-002864-24	Drug interactions between ATOvaquone used in MAlaria prophylaxis and antiretroviral agents in HIV-1 infected patients (ATOMA). EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002864-24	A2
(784)	2006-003109-23	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Antiretroviral Activity of MK-0518 Versus Efavirenz in Treatment Naïve HIV-Infected Patients, Each in Co.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003109-23	A3
(785)	2006-003425-81	Host genetic factors influencing drug disposition and response to HIV treatment. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003425-81	A5
(786)	2006-004476-12	A randomised open-label study comparing the safety and efficacy of three different combination antiretroviral regimens as initial therapy for HIV infection.. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004476-12	A3
(787)	2006-005968-13	A 14-Day, Randomized, Double-Blind, Comparative Viral Kinetic Study of Elvucitabine Versus Lamivudine Administered Once Daily to HIV-1 Infected Subjects with a Documented M184V Variant. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005968-13	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(788)	2006-006076-38	The Liverpool HIV TDM Registry: Studying influences upon plasma HIV drug exposure. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006076-38	A5
(789)	2006-006268-42	Tratamiento antirretroviral una vez al día en pacientes con infección por el VIH-1 no tratados previamente y con cifras de linfocitos CD4+ inferiores a 100 céls/mm3. Estudio prospectivo aleatorizad.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006268-42	A3
(790)	2007-000454-31	Study of Once-Daily Abacavir/Lamivudine versus Tenofovir/Emtricitabine, Administered with Efavirenz in Antiretroviral-Naive, HIV-1 Infected Adult Subjects. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000454-31	A2
(791)	2007-000526-48	Randomized, monocentric trial on sintoms, adherence,toxicity of alternate antiretrovirale regimen. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000526-48	A3
(792)	2007-000670-23	Essai pilote évaluant un traitement antirétroviral associant le MK-0518, le darunavir/ritonavir (TMC114/r) et l'etravirine (TMC125) chez les patients infectés par le VIH-1, en échec virologique et .... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000670-23	A3
(793)	2007-002646-38	A Phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 75 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a fixed background regimen consisting of tenofovir disoproxil fumarate and emtricit.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002646-38	A3
(794)	2007-002647-25	A Phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a background regimen containing 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhib.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002647-25	A3
(795)	2007-002698-29	Efectos del tratamiento inicial con 2 pautas antirretrovirales estándares actuales sobre el metabolismo lipídico. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002698-29	A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(796)	2007-003354-28	A Phase 4, Open Label, Randomized, Controlled Study to Assess the Effect on Lipid Profile of Switching from a Stable HAART Regimen of fixed dose Abacavir/Lamivuidine (Kivexa) Plus Efavirenz, to Onc.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003354-28	A1
(797)	2007-003896-38	PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS IN THE OPTIMIZATION OF ANTIRETROVIRAL TREATMENT.. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003896-38	A1
(798)	2007-004379-20	A PHASE 2B MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, COMPARATIVE TRIAL OF UK-453,061, IN COMBINATION WITH TENOFOVIR DF AND EMTRICITABINE VERSUS EFAVIRENZ IN COMBINATION WITH TENOFOVIR DF AND EMTRICITA.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004379-20	A3
(799)	2007-005769-36	A Phase IV, Open-label, Prospective Observational Study to Evaluate Virological Response in Antiretroviral-Experienced HIV-1 infected Subjects Switching to Atripla (efavirenz/emtricitabine/tenofovi.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005769-36	A5
(800)	2007-007018-12	“Estudio prospectivo, abierto, aleatorizado y cruzado sobre el efecto de la Hidroxicloroquina, 200mg al día, en factores inflamatorios y metabólicos relacionados con la enfermedad cardiovascular en.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007018-12	A2
(801)	2007-007839-33	Adherence to a one pill, once-a-day antiretroviral regimen. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007839-33	A5
(802)	2007-007934-21	Intracellular concentration of Antiretrovirals)INCA STADY. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007934-21	A3
(803)	2007-007935-14	RIFART. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007935-14	A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(804)	2008-000604-88	A phase IV, two-arm, open-label, single-centre randomised pilot study to assess the feasibility of immeidate or deferred switching of HIV-infected individuals intolerant of efavirenz, ritonavir-boo.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000604-88	A1
(805)	2008-000674-20	A phase III, double blind, multi centre, randomised placebo controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing Central Nervous System (CN.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000674-20	A1
(806)	2008-002730-30	A PHASE II TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY OF EFAVIRENZ IN METASTATIC PATIENTS WITH ANDROGEN-INDEPENDENT PROSTATE CANCER. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002730-30	A1
(807)	2008-002733-70	„Ensayo clínico en fase III multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y con control activo para evaluar la seguridad y la eficacia de raltegravir (MK-0518) administrado una vez al día frente a ralte.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002733-70	A3
(808)	2008-004273-18	A phase II trial to assess the efficacy of efavirenz as second-line monotherapy for the treatment of advanced pancreatic adenocarcinomas.. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004273-18	A1
(809)	2008-004970-41	Phase II open-label randomized multicenter trial to compare the efficacy and safety of two different doses of raltegravir and efavirenz, all in combination with tenofovir and lamivudine, in naive H.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004970-41	A3
(810)	2008-005113-21	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 2b Trial to Determine The Efficacy, Tolerability And Safety Of 3 Dose Regimens Of RDEA806 and Open-Label Efavirenz as Active Control in HIV 1-Infected.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005113-21	A3
(811)	2008-005473-35	PILOT STUDY TO ASSESS THE ROLE OF IMMUNE ACTIVATION AND APOPTOSIS AS A MARKER FOR TREATMENT INTENSIFICATION WITH RALTEGRAVIR IN HIV-INFECTED PATIENTS ON ANTIRETROVIRAL THERAPY WITH LONG-TERM VIRAL .... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005473-35	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(812)	2008-006049-26	A PHASE 2B/3 OPEN-LABEL ROLLOVER STUDY FOR SUBJECTS DISCONTINUING FROM THE UK-453,061 PROTOCOLS FOR THE TREATMENT OF HIV-1 INFECTED SUBJECTS. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006049-26	A5
(813)	2008-006158-16	Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregNAnt women (PANNA). EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16	A1
(814)	2008-006188-35	Immunological efficacy of efavirenz based treatment in HIV-positive naive patients (a pylot study). EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006188-35	A5
(815)	2008-006371-67	EFFECT OF THIENOPYRIDINE DERIVATIVE (CLOPIDOGREL) ON THE DISPOSITION OF EFAVIRENZ AND NEVIRAPINE IN HIV POSITIVE PATIENTS. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006371-67	A2
(816)	2008-006439-12	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START). EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12	A5
(817)	2008-007004-29	Maraviroc in HIV Acute INfection. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007004-29	A3
(818)	2008-007765-23	MoLO study - Evaluation of cost/efficacy ratio of monotherapy with lopinavir/ritonavir versus standard in patients treated with protesi inhibotors in virologic suppressison.. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007765-23	A1
(819)	2008-007995-81	A Phase 2a, 2-Part, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Study of Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa 2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Su.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007995-81	A2
(820)	2008-008655-42	A Phase IIb, multi-centre, randomised, double-blind, active-controlled, trial comparing the neuropsychiatric adverse event profile of etravirine 400 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combinat.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008655-42	A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(821)	2009-009776-13	Essai clinique comparant l'efficacité et la tolérance de deux stratégies thérapeutiques de maintenance: monothérapie par lopinavir/ritonavir ou trithérapie en comprimé unique quotidien par efaviren.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009776-13	A1
(822)	2009-010189-48	Randomised trial comparing the introduction of an immediate or deferred new HAART regimen in failing HIV infected patients: the role of lamivudine monotherapy. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010189-48	A1
(823)	2009-010269-21	A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21	A3
(824)	2009-010611-33	Ensayo clínico para evaluar el efecto sobre la grasa subcutánea del cambio de EFV por LPV/r en pacientes infectados por VIH que desarrollaron lipoatrofia que sigue siendo clínicamente evidente a pe.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010611-33	A1
(825)	2009-011662-28	Exploratory study on inflammatory immune response related to endothelial dysfunction in HIV-infected naive patients treated with abacavir compared to tenofovir-based regimens. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011662-28	A3
(826)	2009-011868-11	ENSAYO CLÍNICO PILOTO PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE CAMBIAR EL ITINAN O EL IP A MARAVIROC EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH-1 CON CARGA VIRAL INDETECTABLE Y DISLIPEMIA ASOCIADA A LOS ANT.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011868-11	A1
(827)	2009-012947-40	BREATHER (PENTA 16): Short-cycle therapy (SCT) (5 days on/ 2 days off) in young people with chronic HIV-infection. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012947-40	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(828)	2009-013287-39	RANDOMISED AND PROSPECTIVE CLINICAL STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LOPINAVIR/RITONAVIR MONOTHERAPY VS DARUNAVIR/RITONAVIR MONOTHERAPIES AS SIMPLIFICATION SWITCHING STRATEGIES OF PI/NN.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013287-39	A1
(829)	2009-013795-44	A randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial to compare the safety and efficacy of reduced dose efavirenz (EFV) with standard dose EFV plus two nucleotide reverse transcriptase in.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013795-44	A3
(830)	2009-014694-40	A pilot evaluation of the pharmacokinetics, efficacy and safety of switching from efavirenz to maraviroc administered at 600mg then 300mg twice-daily in patients suppressed on an efavirenz-containi.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014694-40	A1
(831)	2009-017800-10	Scottish and Newcastle Anti-emetic Pre-treatment for Paracetamol Poisoning study (SNAP). EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017800-10	A2
(832)	2009-017951-87	A Phase III study to demonstrate the antiviral activity and safety of dolutegravir in HIV-1-infected adult subjects with treatment failure on an integrase inhibitor containing regimen.. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017951-87	A1
(833)	2010-018487-16	Phase 2b study to select a once daily oral dose of GSK2248761 administered with tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018487-16	A3
(834)	2010-018878-21	A phase III, open-label, single centre, single-arm, pilot study to assess the feasibility of switching, individuals receiving efavirenz with continuing Central Nervous System (CNS) toxicity, to ral.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018878-21	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(835)	2010-019879-29	MULTICENTRE STUDY TO ASSESS CHANGES IN BONE MINERAL DENSITY OF THE SWITCH FROM TENOFOVIR TO ABACAVIR IN HIV-1-INFECTED SUBJECTS WITH LOSS OF BONE MINERAL DENSITY (ESTUDIO MULTICÉNTRICO PARA EVALUAR.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019879-29	A1
(836)	2010-020860-39	A LONG-TERM OPEN-LABEL EXTENSION STUDY OF LERSIVIRINE FOR THE TREATMENT OF HIV-1 INFECTION. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020860-39	A5
(837)	2010-020983-39	A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks .... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020983-39	A3
(838)	2010-021651-79	Studio degli effetti immuno-virologici dell'interruzione di Maraviroc nei pazienti che stanno fallendo un regime contenente Maraviroc. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021651-79	A1
(839)	2010-021734-59	Safety and Efficacy of 120mg and 240mg BI 201335 once daily in combination with pegylated interferon alpha 2a and ribavirin for treatment of chronic Hepatitis C (HCV) genotype 1 infection in HIV/H.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021734-59	A2
(840)	2010-022120-72	The metabolic impact of Darunavir/ritonavir maintenance monotherapy after successful viral suppression with standard Atripla in HIV-1-infected patients (MIDAs).. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022120-72	A1
(841)	2010-022202-41	ESTUDIO PILOTO DEL CAMBIO EN LA ACTIVIDAD ANTIRRETROVIRAL EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL TRAS LA SUSTITUCIÓN DE TDF/FTC/EFV POR ABC/3TC/MVC. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022202-41	A3
(842)	2010-022293-14	Optimized Phase III Trial of Immuno-stimulation with Maraviroc, a CCR5 antagonist, combined with Anti Retroviral Therapy (cART) in advanced, Late diagnosed HIV-1 infected patients with an AIDS-defi.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022293-14	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(843)	2010-023749-30	Studio PKCT - Pharmacokinetics of chemotherapy when given concurrently with antiretroviral (Protocol no. CSL01).. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023749-30	A2
(844)	2010-024007-27	A Phase 3B, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Tablet Regimen of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Compared with a Single Tablet Reg.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024007-27	A3
(845)	2011-001303-13	HIV postexposure prophylaxis with Darunavir/r (PEPDar). EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001303-13	A3
(846)	2011-002071-42	Effects of losartan and antiretroviral regimen containing raltegravir in fibrosis inflammation mediators, cardiovascular risk and neurocognitive disorders in HIV infected patients previously eff.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002071-42	A2
(847)	2011-002668-25	An Open-Label, Phase 3 Study of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects Coinfected With Genotype 1 Hepatitis C Virus and Human Immunodef.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002668-25	A2
(848)	2011-003329-89	A Phase IIb Randomized, Controlled, Partially Blinded Clinical Trial to Investigate Safety, Efficacy and Dose-response of BMS-986001 in Treatment-naive HIV-1-infected Subjects, Followed by an Open-.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003329-89	A3
(849)	2011-004038-33	Non-inferiority,randomized clinical trial to evaluate the efficacy and the safety of the use of fixed-dose combination efavirenz/tenofovir/emtricitabine (Atripla) administered in alternate days ve.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004038-33	A1
(850)	2011-004420-35	A Phase 4 Cross-Sectional Study of Bone Mineral Density in HIV-1 Infected Subjects. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004420-35	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(851)	2011-004935-30	Study “before-after”: Adherence Evaluation to antiretroviral therapy administered in two different ways: - EPIVIR (3TC) + VIREAD (TDF) versus TRUVADA (FTC + TDF) - EPIVIR (3TC) + ZIAGEN (ABC) .... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004935-30	A3
(852)	2011-004963-56	A Phase 3b Randomized, Open Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting of a Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) plus Emtricitabine (FTC) and Tenofovir DF (TDF) to.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004963-56	A1
(853)	2011-005581-37	Efficacy of Switch to Lopinavir/Ritonavir in Improving Cognitive function in Efavirenz treated patients. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005581-37	A1
(854)	2012-000935-18	TAILoR – (TelmisArtan and InsuLin Resistance in HIV): A Dose-Ranging Phase II Randomised Open-Labelled Trial of Telmisartan as a strategy for the Reduction of Insulin Resistance in HIV-Positive Ind.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000935-18	A1
(855)	2012-001419-21	An open label, randomised, non-inferiority trial of pegylated interferon, ribavirin and telaprevir versus pegylated interferon and ribavirin alone in the response guided treatment of acute hepatiti.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001419-21	A2
(856)	2012-001573-93	Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Part, Dose Ranging Study to Compare the Safety, and Antiretroviral Activity of MK-1439 Plus TRUVADA™ Versus Efavirenz Plus TRUVADA™ in Antiretroviral Trea.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001573-93	A3
(857)	2012-002205-22	A phase III, open-label, multi centre pilot study to assess the feasibility of switching, individuals receiving Atripla or Kivexa plus Efavarinz with continuing Central Nervous System (CNS) toxicit.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002205-22	A1
(858)	2012-003581-40	A prospective, observational study to examine the effects of ageing on the clinical outcomes of people living with HIV in England and Ireland.. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003581-40	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(859)	2012-003595-39	A randomized, pilot clinical trial designed to compare, in human immunodeficiency virus infected patients who never have received antiretroviral therapy, the evolution of cerebral function and the .... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003595-39	A3
(860)	2012-003984-23	A phase III open label study to evaluate safety and efficacy of Boceprevir-response guided therapy in controlled HIV patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection who failed previously to .... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003984-23	A2
(861)	2012-004556-11	Randomized,multicenter,open-label, study of monoterapy with darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir vs standard of care in virologically suppressed HIV-infected patients.. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004556-11	A1
(862)	2012-004970-24	Virological and immunological safety of a dose reduction strategy antiretroviral regimen with efavirenz / tenofovir / emtricitabine. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004970-24	A1
(863)	2012-005114-20	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive S.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005114-20	A1
(864)	2012-005525-75	An open label, randomised, pilot trial of pegylated interferon, ribavirin and telaprevir versus pegylated interferon and ribavirin alone in the response guided treatment of acute hepatitis C genoty.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005525-75	A2
(865)	2013-002111-10	Cambios esteatosis hepática debido a cambiar efavirens por RALTEGRAVIR conjunta de dos análogos de nucleósidos en pacientes coinfectados por VIH / VHC,: Estudio Steral. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002111-10	A3
(866)	2013-002607-33	Pilot study to assess efficacy and safety of Sofosbuvir/Ledipasvir (GS-5885) fixed-dose combination with Ribavirin in NS3/4A protease inhibitor-experienced subjects with HCV genotype 1 infection an.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002607-33	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(867)	2013-005487-26	A Phase 2b Randomized, Active-Controlled, Double-Blind Trial to Investigate Safety, Efficacy and Dose-response of BMS-955176, Given on a Backbone of Tenofovir/Emtricitabine, in Treatment-Naive HIV-.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005487-26	A2
(868)	2014-002095-93	A Randomized, Open Label, Phase 4 Study Evaluating the Renal Effect of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF or other Tenofovir DF-containing Regimens (Ritonavir-boosted Atazanavir p.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002095-93	A6
(869)	2014-003382-17	A Phase III Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A Once-Daily Versus ATRIPLA™ Once-Daily in Treatment-Naï.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: rhttps://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003382-17	A2
(870)	2014-004297-42	Effect of Switching Atripla to Eviplera on neurocognitive and emotional functioning. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004297-42	A1
(871)	2014-004779-21	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate Switching from a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Em.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004779-21	A1
(872)	2014-005147-40	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-,.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005147-40	A1
(873)	2014-005148-16	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-,.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005148-16	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(874)	2015-000274-35	An open-label, randomized, controlled clinical trial to assess the safety, tolerability and efficacy of two dolutegravir-based simplification strategies in HIV-infected patients with prolonged viro.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000274-35	A1
(875)	2015-002319-13	Outcome of plasma lipid profile in patients switching from Atripla® to Eviplera® compared to continuing on Atripla® (EfaRiLipidomics). EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2105]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002319-13	A1
PharmNet.Bund			
(876)	2004-004055-19	A Phase IIb randomized, partially blinded, dose-finding trial ofTMC278 in antiretroviral naive HIV-1 infected subjects.. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(877)	2006-003109-23	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Antiretroviral Activity of MK-0518 Versus Efavirenz in Treatment Naïve HIV-Infected Patients, Each in Combination With TRUVADA™. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(878)	2006-004476-12	A randomised open-label study comparing the safety and efficacy of three different combination antiretroviral regimens as initial therapy for HIV infection.. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(879)	2006-005968-13	A 14-Day, Randomized, Double-Blind, Comparative Viral Kinetic Study of Elvucitabine Versus Lamivudine Administered Once Daily to HIV-1 Infected Subjects with a Documented M184V Variant. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(880)	2007-000454-31	Study of Once-Daily Abacavir/Lamivudine versus Tenofovir/Emtricitabine, Administered with Efavirenz in Antiretroviral-Naive, HIV-1 Infected Adult Subjects. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(881)	2007-002647-25	A Phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a background regimen containing 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(882)	2008-005113-21	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 2b Trial to Determine The Efficacy, Tolerability And Safety Of 3 Dose Regimens Of RDEA806 and Open-Label Efavirenz as Active Control in HIV 1-Infected, Antiretroviral Naïve Subjects. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(883)	2008-006439-12	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START). PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
(884)	2008-008655-42	A Phase IIb, multi-centre, randomised, double-blind, active-controlled, trial comparing the neuropsychiatric adverse event profile of etravirine 400 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral therapy-naïve HIV-1 infected subjects.. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(885)	2009-010269-21	A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects.. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(886)	2009-012947-40	BREATHER (PENTA 16): Short-cycle therapy (SCT) (5 days on/ 2 days off) in young people with chronic HIV-infection - Kurz-Zyklus Therapie (KZT) (5 Tage mit/2 Tage ohne) bei jungen Personen mit chronischer HIV-Infektion. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(887)	2010-018487-16	Phase 2b study to select a once daily oral dose of GSK2248761 administered with tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(888)	2010-020983-39	A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects.. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(889)	2011-001303-13	HIV postexposure prophylaxis with Darunavir/r (PEPDar). PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(890)	2011-003329-89	A Phase IIb Randomized, Controlled, Partially Blinded Clinical Trial to Investigate Safety, Efficacy and Dose-response of BMS-986001 in Treatment-naive HIV-1-infected Subjects, Followed by an Open-label Period on the Recommended Dose.Revised Protocol 01 to incorporate Protocol Amendment 02. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(891)	2011-004963-56	A Phase 3b Randomized, Open Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting of a Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) plus Emtricitabine (FTC) and Tenofovir DF (TDF) to the Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single-Tablet Regimen (EVG/COBI/FTC/TDF) in Virologically Suppressed, HIV 1 Infected Patients. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(892)	2012-001419-21	An open label, randomised, non-inferiority trial of pegylated interferon, ribavirin and telaprevir versus pegylated interferon and ribavirin alone in the response guided treatment of acute hepatitis C genotype 1 virus infection in patients with HIV-1 co-infection. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(893)	2012-001573-93	Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Part, Dose Ranging Study toCompare the Safety, and Antiretroviral Activity of MK-1439 PlusTRUVADA™ Versus Efavirenz Plus TRUVADA™ in Antiretroviral Treatment-Naïve, HIV-1 Infected Patients. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(894)	2012-005114-20	A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(895)	2013-005487-26	A Phase 2b Randomized, Active-Controlled, Double-Blind Trial to Investigate Safety, Efficacy and Dose-response of BMS-955176, Given on a Backbone of Tenofovir/Emtricitabine, in Treatment-Naive HIV-1 Infected Adults. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschluss-grund
(896)	2014-004779-21	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate Switching from a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) toEmtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Subjects. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(897)	2014-005147-40	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(898)	2014-005148-16	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed. PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 21.10.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-263 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 4-263 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-263 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-292-0102

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF vs. EVG/COBI/FTC/TDF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-II, multizentrisch, doppelblind, randomisiert, aktiv-kontrolliert, parallel; Zuteilungsverhältnis 2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusammenfassung der Änderung 1, 23. August 2013: • Änderung der relevanten Passagen (einschließlich der sekundären Zielkriterien) im ursprünglichen Studienprotokoll, um Patienten der Gilead Studie GS-US-299-0102 (DRV + COBI + FTC/TDF vs. DRV + COBI + FTC/TAF), die die Studienvisite zu Woche 48 erreichten und ein virologisches Ansprechen zeigten, eine Studienteilnahme der offenen Extensionsphase mit Erhalt von EVG/COBI/FTC/TAF zu ermöglichen • Die Altersgrenze der Menopause wurde an den internationalen Durchschnittswert angepasst • Mitaufnahme der Empfehlung, keine Spermizide zu verwenden, falls der Patient oder der Partner des Patienten HIV infiziert ist (Verwaltungsschreiben 1) • Das Protokoll wurde mit dem statistischen Analysefenster der FDA für den Snapshot-Algorithmus abgeglichen: Für den primären Endpunkt zu Woche 24 und den sekundären Endpunkt zu Woche 48

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(Verwaltungsschreiben 4) • Details der Sicherheitsberichterstattung unter CT3 „Detailed Guidance on the Collection, Verification, and Presentation of Adverse Event/Reaction Reports Arising from Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use“ wurden hinzugefügt (Verwaltungsschreiben 4) • Hinzunahme der Blutentnahme für renale Biomarker zu Baseline (Tag 1) und zu den Wochen 12, 24 und 48 (Verwaltungsschreiben 5) • Beschreibung des Aussehens der offenen Studienmedikation, die den Studienzentren mitgeteilt wurde (Verwaltungsschreiben 8) • Alle anderen Änderungen waren administrativer Natur
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start der Studie eingeholt werden musste • Plasma HIV-1-RNA Level ≥5.000 Kopien/mL, ausgenommen die Patienten, die an der offenen Extensionsphase der Studie GS-US-292-0102 teilnahmen • Keine bisherige Einnahme zugelassener oder experimenteller antiretroviraler Substanzen. Ausnahme: DRV+COBI in der offenen Extensionsphase der Studie GS-US-292-0102 • Genotypischer Resistenztest zum Screening von Gilead musste Sensitivität gegenüber FTC und TDF gezeigt haben. Ausnahme: Patienten, die an der offenen Extensionsphase der Studie GS-US-292-0102 teilnahmen • Normales EKG; anderenfalls musste der Prüfarzt bestätigen, dass die Abweichung nicht klinisch relevant ist • Adäquate Nierenfunktion: $eGFR_{CG}$ ≥70 mL/min gemäß Cockcroft-Gault Formel • Lebertransaminasen (AST und ALT ≤2,5 x ULN) • Gesamt-Bilirubin ≤1,5 mg/dL oder normales direktes Bilirubin • Adäquate hämatologische Funktion

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(absolute Neutrophilenzahl ≥750/mm^3; Thrombozyten ≥50.000/mm^3; Hämoglobin ≥8,5 g/dL) • CD4-Zellzahl >50 Zellen/µL • Serum-Amylase ≤5 x ULN (Patienten mit Serum-Amylase-Werten >5 x ULN blieben geeignet, falls der Wert der Serumlipase ≤1,5 x ULN war) • Normales TSH • Gebärfähige Patientinnen mit negativem Serum-Schwangerschaftstest • Gebärfähige Patientinnen stimmten zu, ab dem Screening für die Dauer der Studienbehandlung und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung hochwirksame Verhütungsmethoden zu verwenden (zwei verschiedene Methoden, eine davon eine effektive Barrieremethode, oder waren nicht-heterosexuell aktiv oder sexuell abstinent, oder hatten eine Eileitersterilisation oder eine intrauterine Vorrichtung) Patientinnen, die eine hormonelle Verhütungsmethode als eine der Methoden nutzten, mussten diese Methode für mindestens 3 Monate vor Studienbehandlung verwendet haben • Weibliche postmenopausale Patienten, deren Periode nachweislich vor ≥12 Monaten aufgehört hatte und die eine Hormoninsuffizienz hatten (d. h. der Serumspiegel des FSH war im postmenopausalen Bereich). Falls die Periode nur für einen Zeitraum <12 Monate ausgeblieben war oder der FSH-Serumspiegel sich nicht innerhalb des postmenopausalen Bereichs befand, würde die Person als gebärfähig betrachtet und stimmte den im Protokoll empfohlenen Verhütungsmethoden zu (siehe oben). • Bei Patientinnen, deren Periode vor ≥12 Monaten aufgehört hatte, die aber keinen Nachweis über eine ovarielle Hormoninsuffizienz hatten, wurde beim Screening der FSH-Serumspiegels gemessen • Männliche Patienten stimmten zu, bei heterosexuellem Verkehr eine hochwirksame Verhütungsmethode zu verwenden oder nicht-heterosexuell aktiv oder sexuell abstinent für die Dauer der Studienbehandlung und für 90 Tage nach

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
der letzten Dosis der Studienbehandlung zu sein
• Alter ≥18 Jahre
• Lebenserwartung ≥1 Jahr
• Patienten unter einem DRV+COBI-haltigen Regime in einer laufenden Gilead-Studie, die beim Eintritt in diese Studie antiretroviral nicht-vorbehandelt waren, nach Erreichen der Visite zu Woche 48 (sekundärer Endpunkt) mit virologischer Suppression (Viruslast von <50 HIV-1-RNA-Kopien/mL bei der letzten Visite); $eGFR_{CG}$ >50 mL/min gemäß Cockcroft-Gault Formel beim Zeitpunkt des Eintritts in die jetzige Studie.

<u>Ausschlusskriterien:</u>
• Diagnose einer neuen AIDS-definierenden Erkrankung innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening
• Hepatitis-B-Oberflächenantigen positiv
• Hepatitis-C-Antikörper positiv
• Nachgewiesene akute Hepatitis innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn
• Dekompensierte Zirrhose (z. B. Aszites, Enzephalopathie oder Varizenblutung.)
• Stillende Frauen
• Positiver Serum-Schwangerschaftstest (gebärfähige Frauen)
• Implantierter Defibrillator oder Schrittmacher
• Patienten, die eine fortlaufende Therapie mit einem der folgenden Medikamente erhalten, einschließlich der Arzneimittel, die nicht zusammen mit EVG und COBI eingenommen werden dürfen (siehe dazu die folgende Liste der Arzneimittel, die nicht zusammen mit EVG und COBI eingenommen werden dürfen)
<table>
<tr><th>Medikamentenklasse</th><th>Verbotene Wirkstoffe[a]</th></tr>
<tr><td>Alpha-adrenerge Rezeptor-Antagonisten</td><td>Alfuzosin</td></tr>
<tr><td>Analeptika</td><td>Modafinil</td></tr>
<tr><td>Antibiotika</td><td>Telithromycin</td></tr>
<tr><td>Antikonvulsiva</td><td>Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>Antimykotika</td><td>Voriconazol</td></tr>
<tr><td>Antihistaminika</td><td>Astemizol, Terfenadin</td></tr>
<tr><td>Mittel gegen Mykobakterien</td><td>Rifampin, Rifapentin, Rifabutin</td></tr>
<tr><td>Kalziumkanalblocker</td><td>Bepridil</td></tr>
<tr><td>Ergotaminderivate</td><td>Ergotamin, Ergonovin, Dihydroergotamin, Methylergonovin, Ergometrin</td></tr>
<tr><td>Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen</td><td>Cisaprid</td></tr>
<tr><td>Pflanzliche Präparate</td><td>Johanniskraut, Echinacea</td></tr>
<tr><td>HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren</td><td>Simvastatin, Lovastatin, Cerivastatin</td></tr>
<tr><td>Neuroleptika</td><td>Pimozid</td></tr>
<tr><td>Sedativa/ Hypnotika</td><td>Midazolam, Triazolam
(mit Ausnahme eines einmaligen Gebrauchs für Eingriffe)</td></tr>
<tr><td>Systemische Kortikosteroide
(mit Ausnahme eines kurzfristigen Gebrauchs (≤1 Woche) von Prednison als „Steroid-Burst“)</td><td>Alle Agentien, einschließlich Dexamethason</td></tr>
<tr><td colspan="2">[a] Einnahme jeglicher der genannten Medikamente wurde mindestens 30 Tage vor der Baseline Visite und für die Dauer der Studie abgebrochen</td></tr>
</table>

Patienten mit einer immunsuppressiven Therapie oder Chemotherapie innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening oder einer erwarteten Behandlung mit solchen Regimen oder systemischen Steroiden (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline und andere Immun- oder Zytokin-basierte Therapien) während der Studie
Aktueller Alkohol- oder Substanzgebrauch, der nach Meinung des Prüfarztes die Studien-Compliance des Patienten potenziell beeinträchtigt
Vorgeschichte einer Malignität oder bestehende Malignität (einschließlich ein

</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		unbehandeltes Carcinoma in situ), abgesehen von einem kutanen KS, Basalzellkarzinom oder reseziertem, nicht-invasivem kutanen Plattenepithelkarzinom. Patienten mit einem durch eine Biopsie bestätigtem kutanen KS waren geeignet, durften allerdings innerhalb von 30 Tagen vor Baseline keine systemische Therapie für das KS erhalten haben und es war nicht zu erwarten, dass sie eine systemische Therapie während der Studie benötigen würden • Aktive, ernste Infektionen (andere als HIV-1-Infektion), die parenterale antibiotische oder antimykotische Therapien innerhalb 30 Tage vor Baseline erfordern • Teilnahme in einer anderen klinischen Studie ohne vorheriges Einverständnis des Sponsors war während der Teilnahme an dieser Studie verboten • Medikamente, die für die Verwendung mit FTC oder TDF kontraindiziert sind • Jede bekannte Allergie gegen die Inhaltsstoffe von EVG/CCOBI/FTC/TAF und EVG/COBI/FTC/TDF • Jeglicher andere klinische Zustand oder jegliche vorherige Therapie, die den Patienten nach Meinung des Prüfarztes ungeeignet für die Studie oder unfähig gemacht hätten, die Dosierungsanforderungen einzuhalten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	37 Studienzentren; USA (36) und Puerto Rico (1)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Randomisierte Phase:** EVG/COBI/FTC/TAF-Gruppe: EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) + Placebo einmal täglich oral mit Nahrung, zu ungefähr der gleichen Tageszeit EVG/COBI/FTC/TDF-Gruppe: EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/245 mg) + Placebo einmal täglich oral mit Nahrung, zu ungefähr der gleichen Tageszeit **Open Label Phase:** EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) einmal täglich oral mit Nahrung, zu ungefähr der gleichen Tageszeit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	Primäres Zielkriterium: Bewertung der Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF anhand des Erreichens einer Viruslast von <50 HIV-1-RNA-Kopien/mL zu Woche 24 Sekundäre Zielkriterien: • Bewertung der Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF anhand des Erreichens einer Viruslast von <50 HIV-1-RNA-Kopien/mL zu Woche 48 • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Studienbehandlungen nach 48 Wochen • Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit des Behandlungswechsels von virologisch supprimierten Patienten unter einem DRV+COBI-haltigen Regime
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Aufnahme des sekundären Zielkriterium: • Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit des Behandlungswechsels von virologisch supprimierten Patienten unter einem DRV+COBI-haltigen Regime
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Gesamtzahl von 150 Patienten wurde den beiden Behandlungsgruppen im Verhältnis von 2:1 zugewiesen, um mit einer Power von mindestens 56% eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 12% hinsichtlich der Differenz der Responseraten (<50 HIV-1-RNA-Kopien/mL gemäß dem FDA Snapshot-Algorithmus) zu Woche 24 zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu zeigen. Es wurde für beide Behandlungsgruppeneine Responserate von 0,88% (basierend auf den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0103) und eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,12 angenommen. Die Fallzahl von 150 Patienten lieferte eine Power von 76%, um eine 1,5% geringere Erhöhung der BMD in der Hüfte bei der Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF zu zeigen. Es wurde angenommen, dass die SD für die BMD 3,2% war (basierend auf Studie GS-99-903).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	• Erste Interim-Analyse: nachdem alle Patienten die Woche 12-Visiten oder die Studienbehandlung vorzeitig beendet haben • Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit zu Woche 24 und Woche 48: Nachdem alle Patienten die Woche 24-Visiten und Woche 48-Visiten oder die Studienbehandlung vorzeitig beendet haben • Analyse zu Woche 96: Nachdem alle Patienten die ursprünglich an der 48 Wochen Studie teilgenommen haben, die Woche 96-Visiten oder die Studienbehandlung vorzeitig beendet haben • Finale Analyse: Nachdem alle Patienten die offene Extensionsphase abgeschlossen oder die Studienbehandlung vorzeitig beendet haben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS/ IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Block-Randomisierung (Blockgröße 6) erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 und wurde stratifiziert nach: • HIV-1-RNA (≤100.000 Kopien/mL, >100.000 Kopien/mL) beim Screening
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	Zuteilung einer individuellen Patientennummer nach der Einwilligungserklärung. Anschließend Zuteilung per IVRS/IWRS.
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?	IVRS/IWRS durch Bracket (USA)
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?	Verblindete und randomisierte Phase: a) Ja b) Ja c) Ja Open Label Erweiterung: a) Nein b) Nein c) Nein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Double-dummy-Design Keine beabsichtigte Ähnlichkeit der Interventionen. Um die Verblindung zu gewährleisten wurde in jeder Gruppe eine aktive (EVG/COBI/FTC/TAF oder EVG/COBI/FTC/TDF) und eine Placebo-Tablette gegeben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Populationen** Randomisiertes Analyse-Set Alle Patienten, die in die doppelblinde Phase der Studie randomisiert wurden. ITT-Set Alle Patienten, die in die doppelblinde Phase der Studie randomisiert wurden und mindestens eine verblindete Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen) Per Protokoll-Set zu Woche 24 und Woche 48: Alle Patienten, die in die doppelblinde Phase der Studie randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keine schweren Protokollverletzungen begangen haben Safety-Analyse-Set für die doppelblinde Phase: Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Sicherheits-Analysen); Daten wurden bis 30 Tage nach Medikamenten-Einnahme und vor dem Beginn der offenen Extensionsphase gesammelt; Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation Hüft-DXA-Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Hüft-BMD-Wert zu Baseline haben Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set Alle Patienten die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-BMD-Wert zu Baseline haben Pharmakokinetik Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und für die mindestens eine Konzentrationsbeobachtung eines Analyten (EVG, COBI, FTC, TDF, TAF) vorliegt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Periphere mononukleäre Blutzellen PK Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und bei denen der steady-state PK Parameter AUC_{tau} für den Tenofovir-Diphosphat-Analyten vorliegt All EVG/COBI/FTC/TAF Enrolled Alle Patienten, die mindestens eine Dosis EVG/COBI/FTC/TAF in der verblindeten oder unverblindeten Phase erhalten haben DXA Analyse-Set EVG/COBI/FTC/TAF Enrolled Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis EVG/COBI/FTC/TAF erhalten und keinen fehlenden Hüft-BMD-Wert zu Baseline haben Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis EVG/COBI/FTC/TAF erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-BMD-Wert zu Baseline haben. All Enrolled Population Alle Patienten, die randomisiert wurden oder an der offenen Extensionsphase teilnahmen und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben **Fehlende Werte** In der Regel werden fehlende Werte nicht imputiert, sofern nicht anders angegeben. Für bestimmte Analysen wurden folgende drei Methoden verwendet: Missing=Excluded, Missing=Failure und Missing=LOCF **Wirksamkeitsanalyse** Primäre Analyse basierend auf dem ITT-Set, sekundäre Analyse basierend auf dem Per Protokoll-Set Primärer Endpunkt: Anteil Patienten mit <50 HIV-1-RNA-Kopien/mL zu Woche 24, definiert durch den Snapshot-Algorithmus. Analysefenster für Woche 24: Tag 140 bis inklusive Tag 195 Snapshot-Algorithmus: • Virologisches Ansprechen: Patienten, deren letzter verfügbarer Wert von <50 HIV-1-RNA-Kopien/mL im Woche 24-Analysefenster während der randomisierten Behandlung lag • Virologisches Versagen: Patienten, deren letzter verfügbarer Wert von ≥50 HIV-1-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		RNA-Kopien/mL im Woche 24-Analysefenster während der randomisierten Behandlung lag; oder die keinen HIV-1-RNA-Wert im Woche 24-Analysefenster während der Behandlung hatten, aufgrund: o Therapieabbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit o Therapieabbruch aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse, Tod oder fehlende Wirksamkeit und letzter verfügbarer Wert während Behandlung war ≥50 HIV-1-RNA-Kopien/mL • Keine virologischen Daten im Woche 24-Analysefenster: Patienten die keine HIV-1-RNA-Werte während Behandlung im Woche 48-Analysefenster hatten, aufgrund: o Studienbehandlung wurde aufgrund unerwünschtes Ereignis oder Tod abgebrochen (unabhängig vom letzten HIV-1-RNA-Wert) o Therapieabbruch aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse, Tod oder fehlende Wirksamkeit (zum Beispiel Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up, umgezogen) und letzter verfügbarer Wert während Behandlung war <50 HIV-1-RNA-Kopien/mL o Fehlende Werte im Analysefenster, aber in Studie verbleibend Prüfen auf Nichtunterlegenheit zur 12% Grenze mittels konventionellem 95%-KI-Ansatz. Bei Nichtunterlegenheit wurde anschließend auf Überlegenheit getestet. Die mit Baseline-Strata (HIV-1-RNA Level: ≤100.000 oder >100.000 Kopien/mL) gewichtete Differenz in den Ansprechraten (und 95,002%-KI) wurde mittels Stratum-adjustiertem Mantel-Haenszel Schätzer berechnet. • Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkt mit dem Per Protokoll-Set <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48, definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<20 Kopien/mL zu Woche 48, definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Veränderung der CD4-Zellzahl von Baseline zu Woche 48 für die doppelblinde Phase und All EVG/COBI/FTC/TAF Analyse. Analyse deskriptiv bzw. mittels ANOVA, Imputation mit LOCF. • Zeit bis zum virologischen Versagen (Pure virologic failure) mit Schnitt bei 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL zu Woche 48, mittels Kaplan-Meier Methode und stratifiziertem Log-Rank Test (≤100.000 Kopien/mL, >100.000 Kopien/mL), Imputation mittels der Methoden M=E und M=F • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL, definiert durch zwei unterschiedliche Imputationsmethoden (mittels M=F und M=E Methoden) für die doppelblinde Phase und All EVG/COBI/FTC/TAF Analyse. • Veränderung der log_{10} HIV-1-RNA Kopien/mL für die doppelblinde Phase • Prozentuale Veränderung der CD4-Zellzahl von der Baseline für die doppelblinde Phase und All EVG/COBI/FTC/TAF Analyse. **Sicherheitsanalyse:** • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Tode • Prozentuale Veränderung des Baseline-Wertes der BMD in Hüfte und Wirbelsäule. Analyse: deskriptiv, ANOVA und exakter Fisher-Test. Für fehlende Werte wurde die LOCF-Imputationsmethode verwendet • Renale Sicherheitsanalyse **Demografie und Baseline Charakteristika:** Darstellung von • Stichprobengröße • Mittelwert • Standardabweichung • Median • 1. Quartil

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 3. Quartil • Minimum • Maximum
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt wurden Subgruppenanalysen basierend auf dem ITT-Set berechnet. Stratifiziert wurde dabei nach: • Alter (</≥40 Jahre) • Geschlecht (weiblich/männlich) • Rasse (weiß/nicht-weiß) • Baseline CD4-Zellzahl (≤/>200 Zellen/µL) • Baseline HIV-1-RNA (≤/>100.000 Kopien/mL) • Adhärenz zur Studienmedikation (</≥95%) basierend auf Adhärenz zu Woche 24 und Woche 48
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
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	**Randomisierte Phase:** EVG/COBI/FTC/TAF-Gruppe: a) 113 b) 112 c) 112 EVG/COBI/FTC/TDF-Gruppe: a) 58 b) 58 c) 58
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 28. Dezember 2011 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 7. März 2011 Datenschnitt: 96 Wochen Behandlungsdauer: 48 Wochen plus offene Extensionsphase Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch

[a] nach CONSORT 2010.

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, ALT=Alanin-Aminotransferase, ANOVA=Analysis of Variance, AST=Aspartat-Aminotransferase, BMD=Knochendichte, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, DRV=Darunavir, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, EKG=Elektrokardiogramm, EVG=Elvitegravir, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (Kreatinin-Clearance), FDA=Food and Drug Administration, FSH=Follikelstimulierendes Hormon, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, HMG-CoA=3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A, ITT=Intention-to-treat, IVRS/ IWRS=Interaktives Sprach-/Webdialogsystem, KI=Konfidenzintervall, KS=Kaposi-Sarkom, LOCF=Last Observation Carried Forward, PK=Pharmakokinetik, RNA=Ribonukleinsäure, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, TSH=Thyreoidea-stimulierendes Hormon, ULN=Obergrenze des Normbereichs

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

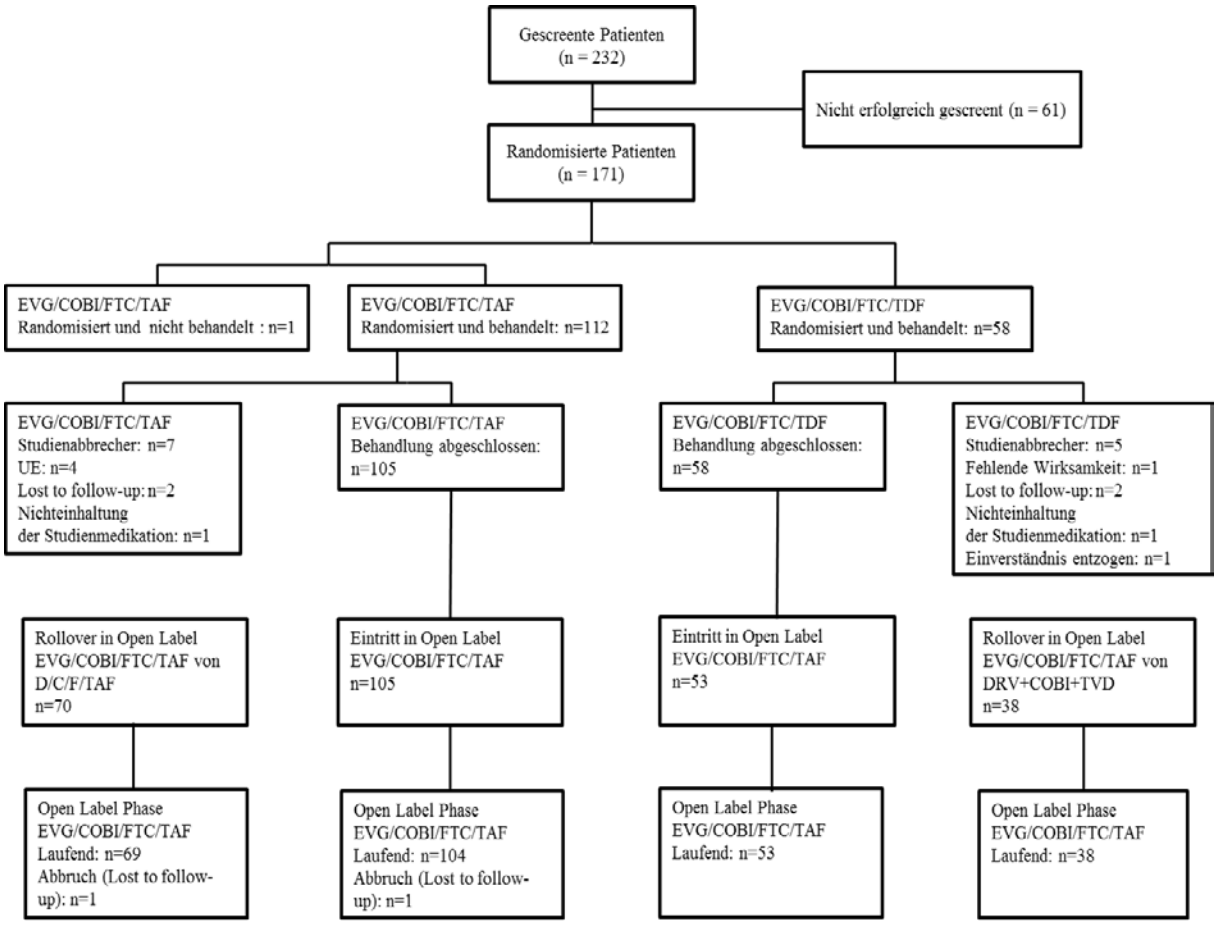


Abbildung 195: Flow-Chart der Studie GS-US-292-0102

Tabelle 4-264 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-292-0104

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF bei HIV-1-infizierten, antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-III, doppel-blind, multizentrisch, randomisiert, aktiv-kontrolliert, parallel; Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusammenfassung der Verwaltungsschreiben, der nationalen Änderungen und der zwei Änderungen des ursprünglichen Protokolls vom 13. November 2012. Verwaltungsschreiben 4, 26. März 2014: Neues elektronisches Berichtsformular (eCRF), um das Frakturrisiko zu Beginn der Studie zu bewerten. Änderung 2, 10. Dezember 2013: • Handhabung von HIV-1-Genotyp / Phänotyp-Resistenztests und Korrektur des DXA Fensters zur Visite des vorzeitigen Therapieabbruchs • Die Tabelle zur Vor- und Begleitmedikation wurde basierend auf den „company core data sheets“ für EVG/COBI/FTC/TDF aktualisiert • Leitfaden für das Management von potenziellen Fällen von Uveitis posterior wurde hinzugefügt • Aktualisierung des Abschnitts zur Sicherheitsanalyse und Aufnahme der Parameter therapiebedingte Proteinurie, retinolbindendes Protein:Kreatinin-Ratio und Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio • Aktualisierung von Appendix 6 des Protokolls mit den aktuellsten Resistenzmutationen durch antiretrovirale Klassen-Tabelle Nachtrag 1.0 Thailand, 25. September 2013: Aktualisierung der Einschlusskriterien zur Zulassung von Patienten, die alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, aber einen nicht

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		berichtspflichtigen Integrase-Genotyp haben; Klarstellung, dass diese Patienten nicht aus dem Per Protokoll Set in Woche 48 ausgeschlossen werden Nachtrag 2.0 Frankreich, 27. Juni 2013: Aktualisierung des Abschnitts zum Umgang mit potentieller Nephrotoxizität Nachtrag 1.0 Frankreich, 13. Juni 2013: • Aktualisierung der Einschlusskriterien zur Voraussetzung einer $eGFR_{CG} \geq 70$ mL/min • Aktualisierung der Einschlusskriterien zum Ausschluss jeglicher vorheriger antiretroviraler Behandlung Nachtrag 1.0 Portugal, 13. Juni 2013: Aktualisierung der Einschlusskriterien zum Ausschluss jeglicher vorheriger antiretroviraler Behandlung Nachtrag 1.0 Schweden, 6. Mai 2013: Aktualisierung der Einschlusskriterien zur Voraussetzung einer $eGFR_{CG} \geq 70$ mL/min Nachtrag 1.0 Großbritannien (UK), 6. Februar 2013: Klarstellung des Studienendes; nachdem der letzte aufgenommene Patient die 30 Tage Follow-Up-Visite nach der Entblindungs-Visite abgeschlossen hat, es sei denn, die klinische Entwicklung von EVG/COBI/FTC/TAF wird gestoppt Nachtrag 1.0 Kanada, 6. Februar 2013: Aktualisierung der Anforderungen an die Verhütungsmethoden Änderung 1, 5. Februar 2013: • Aktualisierung der Einschlusskriterien zur Entfernung der zulässigen Behandlung während der Schwangerschaft als Ausnahme vorheriger antiretroviraler Behandlung • Aktualisierung der Ausschlusskriterien zum Ausschluss von Patienten mit positivem Hepatitis-B Antigen • Entfernung des Wortlautes „AM“ für alle nüchternen Urin- und Bluttests • Aktualisierung des Managements von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		virologischem Versagen • Aktualisierung der Prozedur zur Berichterstattung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen um sowohl Papier- als auch elektronische Meldeverfahren einzuschließen • Klarstellung des Managements von Patienten mit $eGFR_{CG}$ ≤50 mL/min
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start des Studienprozedere eingeholt werden musste • Plasma HIV-1-RNA Level ≥1.000 Kopien/mL zum Screening • Kein vorheriger Gebrauch jeglicher zugelassener oder investigativer antiretroviraler Medikamente zu irgendeiner Zeit, mit Ausnahme einer PrEP oder PEP bis zu 6 Monaten vor Studienbeginn. Länderspezifische Regelungen für Frankreich und Portugal (siehe Kapitel 7.2 im Protokoll bzw. 3b „Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung“) • Genotypischer Resistenztest zum Screening musste Sensitivität auf EVG, FTC und TDF gezeigt haben. Länderspezifische Regelung für Thailand (siehe Kapitel 7.2 im Protokoll bzw. 3b „Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung“) • Normales EKG; anderenfalls musste der Prüfarzt bestätigen, dass die Abweichung nicht klinisch relevant ist • Adäquate Nierenfunktion: $eGFR_{CG}$ ≥50 mL/min gemäß Cockcroft-Gault Formel. Länderspezifische Regelung für Schweden und Frankreich (siehe Kapitel 7.2 im Protokoll bzw. 3b „Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung“) • Lebertransaminasen (AST und ALT ≤5 x ULN) • Gesamt-Bilirubin ≤1,5 mg/dL oder normales direktes Bilirubin • Adäquate hämatologische Funktion

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(absolute Zahl neutrophiler Granulozyten ≥1.000/mm^3; Thrombozyten ≥50.000/mm^3; Hämoglobin ≥8,5 g/dL • Serum-Amylase ≤5 x ULN (Patienten mit Serum-Amylase >5 x ULN blieben geeignet falls Serumlipase ≤5 x ULN war) • Gebärfähige Frauen stimmten zu, ab dem Screening für die Dauer der Studienbehandlung und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung hochwirksame Verhütungsmethoden zu verwenden oder sind nicht-heterosexuell aktiv oder sexuelle abstinent. o Patientinnen, die hormonelle Verhütungsmethoden nutzten, müssen diese Methode für mindestens 3 Monate vor Studienbehandlung verwendet haben o Patientinnen, die vor ≥12 Monaten aufgehört haben zu menstruieren, die aber keine nachgewiesene ovarielle Hormoninsuffizienz aufwiesen, mussten beim Screening einen Serum-FSH) innerhalb des postmenopausalen Bereichs, basierend auf den Referenzwerten des zentralen Labors, aufweisen. • Männliche Patienten stimmten zu, eine hochwirksame Verhütungsmethode zu verwenden oder sind nicht-heterosexuell aktiv oder sexuelle abstinent ab dem Screening für die Dauer der Studienbehandlung und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung. • Alter ≥18 Jahre *Ausschlusskriterien:* • Diagnose einer neuen AIDS-definierenden Erkrankung innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening • Hepatitis-B-Oberflächenantigen positiv • Hepatitis-C-Antikörper positiv • Dekompensierte Zirrhose (d. h. Aszites, Enzephalopathie, etc.) • Stillende Frauen • Positiver Serum-Schwangerschaftstest (gebärfähige Frauen) • Implantierter Defibrillator oder Schrittmacher • Aktueller Alkohol- oder Substanzgebrauch, der nach Meinung des

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
Prüfarztes die Studien-Compliance des Patienten potenziell beeinträchtigt

Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre (vor dem Screening) oder bestehende Malignität außer kutanes KS, Basalzellkarzinom oder reseziertes, nicht-invasives kutanes Plattenepithelkarzinom. Patienten mit kutanem KS waren geeignet, durften allerdings innerhalb 30 Tage vor Baseline keine systemische Therapie für KS erhalten, und es durfte auch nicht erwartet werden, dass sie während der Studie eine systemische Therapie benötigen
Aktive, ernste Infektionen (andere als HIV-1-Infektion), die parenterale antibiotische oder antimykotische Therapien innerhalb 30 Tage vor Baseline erfordern
Jegliche andere klinische Umstände oder vorherige Therapie, die den Patienten nach Meinung des Prüfarztes ungeeignet für die Studie oder unfähig, die Dosierungsanforderungen einzuhalten, gemacht hätten
Teilnahme in einer anderen klinischen Studie ohne vorheriges Einverständnis des Sponsors war während der Teilnahme an dieser Studie verboten
Erhalt einer andauernden Therapie mit einem der folgenden Medikamente, einschließlich der Medikamente, die nicht zusammen mit EVG, COBI, FTC, TDF (siehe jeweilige Fachinformation) und TAF (siehe Prüfarztinformation) eingenommen werden sollten; oder Patienten mit bekannten Allergien gegen Inhaltsstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF und EVG/COBI/FTC/TDF

<table>
<tr><th>Medikamentenklasse</th><th>Verbotene Wirkstoffe[a]</th></tr>
<tr><td>Alpha-adrenerge Rezeptor-Antagonisten</td><td>Alfuzosin</td></tr>
<tr><td>Analeptika</td><td>Modafinil</td></tr>
<tr><td>Antibiotika</td><td>Telithromycin</td></tr>
<tr><td>Antikonvulsiva</td><td>Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin</td></tr>
<tr><td>Antimykotika</td><td>Voriconazol</td></tr>
<tr><td>Antihistaminika</td><td>Astemizol, Terfenadin</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>Mittel gegen Mykobakterien</td><td>Rifampin, Rifapentin, Rifabutin</td></tr>
<tr><td>Kalziumkanalblocker</td><td>Bepridil</td></tr>
<tr><td>Ergotaminderivate</td><td>Ergotamin, Ergonovin Dihydroergotamin Methylergonovin Ergometrin</td></tr>
<tr><td>Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen</td><td>Cisaprid</td></tr>
<tr><td>Herbale / Natürliche Nahrungsergänzung</td><td>Johanniskraut, Echinacea</td></tr>
<tr><td>HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren</td><td>Simvastatin, Lovastatin, Cerivastatin</td></tr>
<tr><td>Neuroleptika</td><td>Pimozid</td></tr>
<tr><td>Sedativa/ Hypnotika</td><td>Midazolam, Triazolam</td></tr>
<tr><td>Systemische Kortikosteroide mit Ausnahme vom kurzfristigen Gebrauch (≤1 Woche) von Prednison als Steroid-Burst</td><td>Alle Agenten, einschließlich Dexamethason</td></tr>
<tr><td colspan="2">[a] Einnahme jeglicher der genannten Medikamente wurde mindestens 30 Tage vor der Baseline Visite und für die Dauer der Studie abgebrochen</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>4b</td><td>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</td><td>120 Studienzentren in 11 Ländern; USA (82), Spanien (9), Kanada (8), Thailand (6), Australien (5), Schweiz (3), Österreich (2), Belgien (2), Italien (1), Japan (1) und UK (1)</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td><u>EVG/COBI/FTC/TAF-Gruppe</u>:
EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) + Placebo einmal täglich oral mit Nahrung, zu ungefähr der gleichen Tageszeit

<u>EVG/COBI/FTC/TDF-Gruppe:</u>
EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/245 mg) + Placebo einmal täglich oral mit Nahrung, zu ungefähr der gleichen Tageszeit</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>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</td><td><u>Primäres Zielkriterium:</u>
Bewertung der Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF anhand des Erreichens von HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Zielkriterien: • Bestimmung der Sicherheit der beiden Studienbehandlungen mittels der prozentualen Veränderung des Baseline-Wertes der BMD in Hüfte und Wirbelsäule zu Woche 48 • Bestimmung der Sicherheit der beiden Studienbehandlungen mittels der Veränderung des Serum-Kreatinin Baseline-Wertes zu Woche 48 • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Studienbehandlungen nach 48 Wochen • Bewertung der Wirksamkeit, Dauerhaftigkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Studienbehandlungen nach 96 Wochen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Das gesamte Alpha-Niveau für die Evaluierungen der vier wichtigsten Sicherheitsendpunkte, änderte sich von 0,05, wie im Protokoll spezifiziert, zu 0,04998.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Gesamtzahl von 840 Patienten wurde im Verhältnis von 1:1 den beiden Behandlungsgruppen zugewiesen um mit einer Power von mindestens 95%, eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 12% hinsichtlich der Differenz der Responseraten (HIV-1-RNA <50 Kopien/mL gemäß dem FDA Snapshot- Algorithmus) zu Woche 48 zwischen den beiden Behandlungsgruppen, zu zeigen. Es wurde angenommen, dass beide Behandlungsgruppen eine Responserate von 0,85 (basierend auf Studie GS-US-292-0102), eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,12 und ein 1-seitiges 0,025-Signifikanzlevel hatten. Die Fallzahl von 420 in jeder Gruppe lieferte eine Power von 98%, um eine 1% geringere Erhöhung der BMD der Hüfte und Wirbelsäule in Woche 48 bei der Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF, zu zeigen. Es wurde angenommen, dass die SD für die prozentuale Veränderung der BMD 3,5% war (basierend auf Studie GS-99-903) bei der Durchführung eines 2-seitigen T-Tests mit 0,5-Signifikanzlevel. Die Fallzahl von 420 in jeder Gruppe lieferte eine Power von 93%, um eine 0,03 mg/dL

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		geringere Erhöhung des Serum-Kreatinins in Woche 48 bei der Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF, zu zeigen. Es wurde angenommen, dass die SD für eine Veränderung des Serum-Kreatinins von dem Baseline-Wert 0,12 mg/dL war (basierend auf Studie GS-US-292-0102) bei der Durchführung eines 2-seitiges T-Tests mit 0,5-Signifikanzlevel.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es erfolgten zwei Zwischenanalysen durch ein unabhängiges Daten-Monitoring Komitee („independent data monitoring committee“ IDMC). Die erste Zwischenanalyse erfolgte, nachdem die ersten 420 Patienten die Studienvisite in Woche 12 abgeschlossen oder die Studienbehandlung abgebrochen haben. Die zweite Zwischenanalyse erfolgte, nachdem der letzte Patient die Studienvisite in Woche 24 abgeschlossen oder die Studienbehandlung abgebrochen hat. Bei den Zwischenanalysen wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und der Studienfortschritt untersucht. Es wurde keine formale Stoppregel für die Sicherheit verwendet, jedoch wurde klinisch geprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen Studienbehandlung und Art, Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Ereignisse und einem vorzeitigen Studienabbruch gab. Es ist nicht beabsichtigt, die Studie vorzeitig zu stoppen. Für die beiden Zwischenanalysen wurde ein Alpha Bestrafung von 0,00001 verwendet, deshalb ergibt sich für den primären Endpunkt ein Alpha Level von 0,04998.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS/ IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Block-Randomisierung (Blockgröße 4) erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 und wurde stratifiziert nach: • HIV-1-RNA (≤100.000 Kopien/mL, >100.000 Kopien/mL zu ≤400.000 Kopien/mL, oder >400.000 Kopien/mL) • CD4-Zellzahl (<50 Zellen/µL, 50-199 Zellen/µL, oder ≥200 Zellen/µL) • Region (USA, nicht USA) beim Screening

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	Zuteilung einer individuellen Patientennummer nach der Einwilligungserklärung. Anschließend Zuteilung per IVRS/ IWRS.
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?	IVRS/ IWRS durch Bracket (USA)
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) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Double-dummy-Design Keine beabsichtigte Ähnlichkeit der Interventionen. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurde in jeder Gruppe eine aktive (EVG/COBI/FTC/TAF oder EVG/COBI/FTC/TDF) und eine Placebo-Tablette gegeben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Populationen** Randomisiertes Analyse-Set Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden ITT-Set Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen); die Analyse erfolgte entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe Per Protokoll-Set Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keine schweren Protokollverletzungen begangen haben; Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation Safety-Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Sicherheits-Analysen); Daten wurden bis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		30 Tage nach Medikamenten-Einnahme gesammelt; Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation Hüft-DXA-Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Hüft-BMD-Wert zu Baseline haben Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-BMD-Wert zu Baseline haben PK Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und für die mindestens eine Konzentrationsbeobachtung eines Analyten (EVG, COBI, FTC ,TDF, TAF) vorliegt Periphere mononukleäre Blutzellen PK Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und für die der steady-state PK Parameter AUC_{tau} des Tenofovir-Diphosphat-Analyten vorliegt **Fehlende Werte** In der Regel werden fehlende Werte nicht imputiert, sofern nicht anders angegeben. **Wirksamkeitsanalyse** Primäre Analyse basierend auf dem ITT-Set, sekundäre Analyse basierend auf dem Per Protokoll-Set Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL in Woche 48, definiert durch den Snapshot-Algorithmus. Analysefenster für Woche 48: Tag 294 bis inklusive Tag 377 Snapshot-Algorithmus: • Virologisches Ansprechen: Patienten deren letzter verfügbarer HIV-1-RNA Wert <50 Kopien/mL im Woche 48-Analysefenster während der randomisierten Behandlung lag • Virologisches Versagen: Patienten deren letzter verfügbarer HIV-1-RNA Wert ≥50 Kopien/mL im Woche 48-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analysefenster während der randomisierten Behandlung lag; oder die keinen HIV-1-RNA-Wert im Woche 48-Analysefenster während der Behandlung hatten, aufgrund: o Therapieabbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit o Therapieabbruch aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse, Tod oder fehlende Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während Behandlung war ≥50 Kopien/mL • Keine virologischen Daten im Woche 48-Analysefenster: Patienten die keine HIV-1-RNA-Werte während Behandlung im Woche 48-Analysefenster hatten, aufgrund: o Studienbehandlung wurde aufgrund unerwünschtes Ereignis oder Tod abgebrochen (unabhängig vom letzten HIV-1-RNA-Wert) o Therapieabbruch aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse, Tod und fehlende Wirksamkeit (zum Beispiel Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up, umgezogen) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während Behandlung war <50 Kopien/mL o Fehlende Werte im Analysefenster, aber in Studie verbleibend Prüfen auf Nichtunterlegenheit zur 12% Grenze mittels konventionellem 95%-KI-Ansatz. Bei jeder Zwischenanalyse (Woche 12 und Woche 24) wurde eine Alpha von 0,00001 verwendet, also ergibt sich für den zweiseitigen Test der primären Analyse in Woche 48 ein Signifikanzniveau von 0,4998 (entsprechendes 95,002% KI). Bei Eintreten der Nichtunterlegenheit wurde anschließend auf Überlegenheit getestet. Die mit Baseline-Strata (HIV-1-RNA Level: ≤100.000 oder >100.000 Kopien/mL und Region: USA oder nicht USA) gewichtete Differenz in den Ansprechraten (und 95,002%-KI) wurde mittels Stratum-adjustiertem Mantel-Haenszel Schätzer berechnet. • Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkt mit dem Per Protokoll-Set • Sensitivitätsanalyse mit dem ITT

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		stratifiziert nach Region Sekundäre Endpunkte: • Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <20 Kopien/mL zu Woche 48 und 96, definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 96, definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Veränderung der CD4-Zellzahl von Baseline zu Woche 48 und 96 deskriptiv bzw. mittels ANOVA. Außerdem erfolgte eine Analyse mit dem Per Protokoll-Set und eine Analyse mit der ITT-Population und der LOCF-Imputation von fehlenden Daten • Virologisches Versagen (Pure virologic failure) mit HIV-1-RNA Schnitt bei 50 Kopien/mL zu Woche 48 und 96 • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48 und 96, definiert durch zwei unterschiedliche Imputations-methoden (mittels M=F und M=E Methoden.) • Veränderung der $\log_{10}$ HIV-1-RNA Kopien/mL zu Woche 48 und 96 deskriptiv bzw. mittels ANOVA • Prozentuale Veränderung der CD4-Zellzahl von Baseline zu Woche 48 und 96 **Sicherheitsanalyse:** • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Tode • Vier Schlüsselsicherheitsendpunkte: o Prozentuale Veränderung des Baseline-Wertes der BMD in Hüfte und Wirbelsäule zu Woche 48 deskriptiv bzw. mittels ANOVA. Die Analyse basiert auf den beiden DXA Analyse-Sets und es wurde die LOCF-Imputationsmethode für fehlende Werte verwendet o Veränderung des Baseline-Serum-Kreatinin zu Woche 48 deskriptiv bzw. mittels ANOVA und ANCOVA. Es wurde die LOCF-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Imputationsmethode für fehlende Werte verwendet o Behandlungsbedingte Proteinurie bestimmt durch eine Urinanalyse zu Woche 48, analysiert durch eine ANCOVA **Demografie und Baseline Charakteristika:** Darstellung von • Stichprobengröße • Mittelwert • Standardabweichung • Median • 1. Quartil • 3. Quartil • Minimum • Maximum für kontinuierliche Daten, und Anzahl und Prozent für kategoriale Daten. Für kategoriale Daten wurde zum Vergleich der Behandlungsgruppen ein Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet. Bei kontinuierlichen Daten wurde dazu ein 2-seitiger Wilcoxon Rangsummen Test verwendet. **Resistenzanalyse:** Genotypische Resistenzen zu Woche 48 **Dauer der Medikamenten-Einnahme** Allgemein: Deskriptive Beschreibung. • Zeit bis zum vorzeitigen Studienabbruch: Kaplan-Meier Analyse • Unterschiede in Dauer der Medikamenten-Einnahme (stratifiziert nach Baseline HIV-1-RNA): Log-Rank Test **Patient-Reported Outcomes:** • Health Utilization Assessment ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten • EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt wurden Subgruppenanalysen basierend auf dem ITT-Set berechnet. Stratifiziert wurde nach: • Alter (</≥40 Jahre)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Rasse (weiß/nicht-weiß) • Baseline HIV-1-RNA (≤/>100.000 Kopien/mL) • Baseline CD4-Zellzahl (≤/>350 Zellen/µL) • Region (USA/nicht USA) • Adhärenz zur Studienmedikation (</≥95%) Alle Subgruppenanalysen wurden mittels Snapshot-Algorithmus berechnet und bezüglich HIV-1-RNA Level (≤/>100.000 Kopien/mL) adjustiert (falls dies nicht der die Subgruppen-definierende Faktor war). Es wurden prozentuale Unterschiede basierend auf den adjustierten Mantel-Haenszel-Anteilen berechnet, sowie jeweils eine logistische Regression mit Baseline HIV-1-RNA Level, Subgruppen-Faktor, Behandlung und Interaktion zwischen dem Subgruppen-Faktor und der Behandlung. Die Homogenität des Behandlungseffektes in den Subgruppen wurde mittels Wald-Test bewertet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
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	EVG/COBI/FTC/TAF-Gruppe: a) 438 b) 435 c) 435 EVG/COBI/FTC/TDF-Gruppe: a) 434 b) 432 c) 432
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart unten.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 26. Dezember 2012 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 26. August 2014 Studiendauer 96 Wochen Datenschnitt nach 48 Wochen Behandlung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch

[a] nach CONSORT 2010.

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, ALT=Alanin-Aminotransferase, ANCOVA=Analysis of Covariance, ANOVA=Analysis of Variance, AST=Aspartat-Aminotransferase, BMD=Knochendichte, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, $eGFR_{CG}$=geschätzte glomeruläre Filtrationsrate gemäß Cockcroft-Gault, EKG=Elektrokardiogramm, EQ-5D=EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, EVG=Elvitegravir, FDA=Food and Drug Administration, FSH=Follikelstimulierendes Hormon, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, HMG-CoA=3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A, ITT=Intention-to-treat, IVRS/ IWRS=Interaktives Sprach-/Webdialogsystem, KI=Konfidenzintervall, KS=Kaposi-Sarkom, LOCF=Last Observation Carried Forward, PEP=Postexpositionsprophylaxe, PK=Pharmakokinetik, PrEP=Präexpositionsprophylaxe, RNA=Ribonukleinsäure, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, ULN=Ober grenze des Normbereichs

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

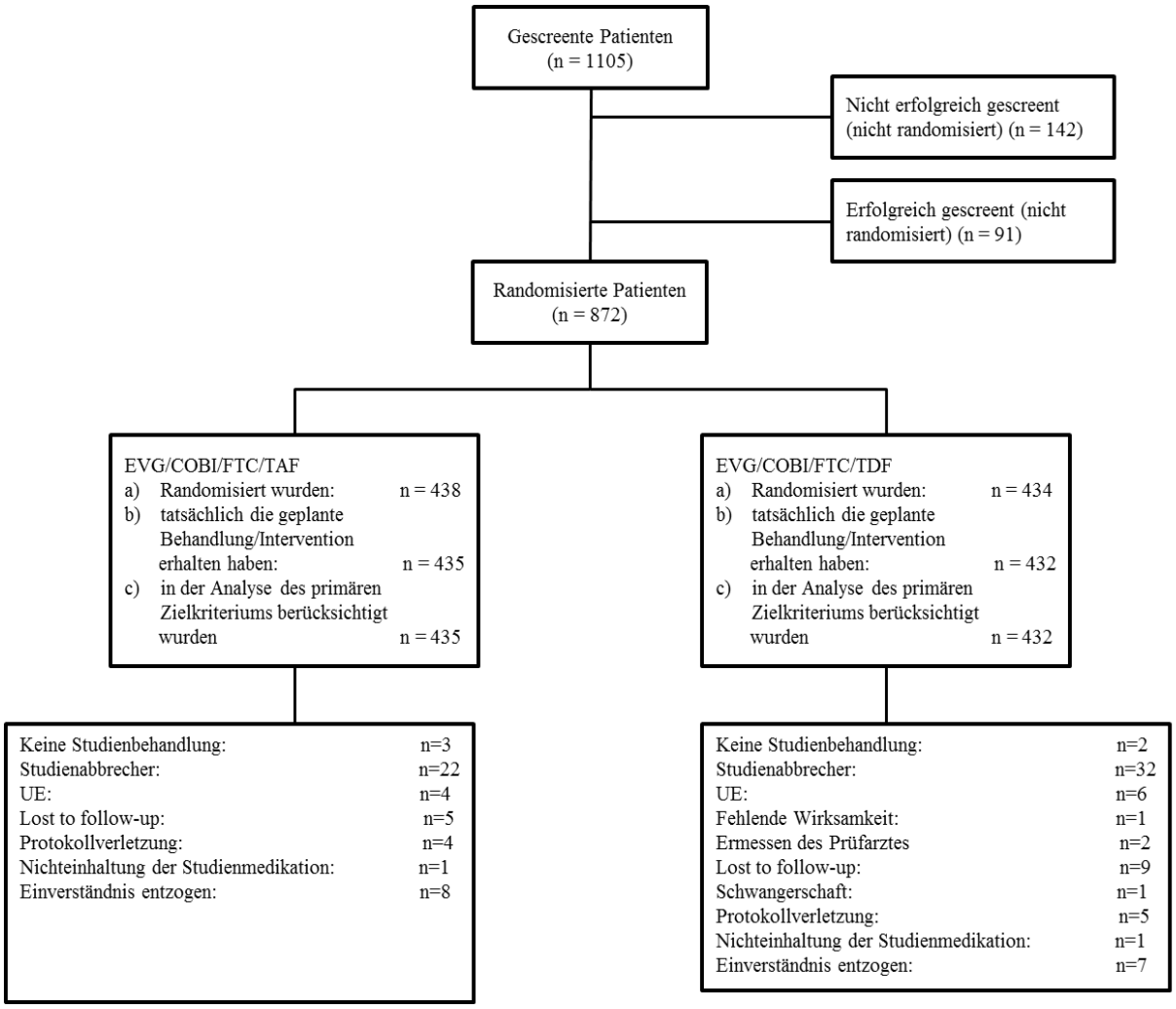


Abbildung 196: Flow-Chart der Studie GS-US-292-0104

Tabelle 4-265 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-292-0106

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Titel und Zusammenfassung**	
1	Titel Zusammenfassung	Einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase-II/III zur Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit, PK und Sicherheit von EVG/COBI/FTC/TAF bei HIV-1-infizierten, antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen zwischen 12 und <18 Jahren und virologisch supprimierten Kindern. Der Studiensponsor ist Gilead Sciences.
	Einleitung	
2	Hintergrund	Eine HIV-1-Infektion ist eine lebensbedrohliche und schwere Erkrankung mit etwa 35 Millionen Infizierten weltweit, darunter 3,3 Millionen Kinder unter 15 Jahren. Die Standardtherapie von HIV-1-Infektionen besteht aus der Kombination verschiedener antiretroviraler Substanzen mit dem Ziel der Unterdrückung der Virusreplikation. Die Leitlinien zur Behandlung von erwachsenen HIV-1-Infizierten sind meist auch für Jugendliche geeignet, jedoch gibt es einige Besonderheiten bei jugendlichen HIV-1-Infizierten, wie z. B. eine altersspezifische Veränderungen der CD4-Zellzahl. Außerdem kann der Wachstumsprozess bei Kindern und Jugendlichen das Profil für unerwünschte Ereignisse beeinflussen. Die Behandlungsadhärenz bei Jugendlichen ist problematisch und kann sich im Laufe des Heranwachsens verändern. Die Studie GS-US-292-0106 ist eine Phase-II/III-Studie zur Festlegung von PK und Dosierung sowie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und antiretroviralen Aktivität von EVG/COBI/FTC/TAF bei Jugendlichen mit HIV-1-Infektion
	Methoden	
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<u>Diagnose und Kriterien für den Einschluss in die Studie</u> Es wurden jugendliche mit HIV-1-infizierte, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten in Studienzentren in Thailand (3), USA (3), Südafrika (2) und Uganda (1) rekrutiert. Einschlusskriterien:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Kohorte 1: Alter 12 bis <18 Jahre, Kohorte 2: Alter: 6 bis <12 Jahre • Kohorte 1: Gewicht ≥35 kg (77 Pfund), Kohorte 2: Gewicht: ≥25 kg (55 Pfund) • Patienten waren fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start des Studienprozedere eingeholt werden musste • Die Eltern oder Erziehungsberechtigten der Patienten waren fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start des Studienprozedere eingeholt werden musste • Kohorte 1: Plasma HIV-1-RNA Level ≥1.000 Kopien/mL zum Screening, Kohorte 2: Plasma HIV-1-RNA Level <50 Kopien/mL (oder unter der Nachweisgrenze gemäß lokal verwendetem Test) für ≥180 konsekutive Tage vor dem Screening auf stabilem Regime und ohne dokumentierte Resistenzen zu einer Komponente von EVG/COBI/FTC/TAF • CD4-Zellzahl >100 Zellen/µL • Kohorte 1: Genotypischer Resistenztest zum Screening musste Sensitivität auf EVG, FTC und TDF gezeigt haben • Adäquate Nierenfunktion: eGFR ≥90 mL/min/1,73m^2 gemäß Schwartz Formel • Normales EKG; anderenfalls musste der Prüfarzt bestätigen, dass die Abweichung nicht klinisch relevant ist • Dokumentiertes Screening für aktive Lungentuberkulose nach lokalem Standard der Versorgung innerhalb von 6 Monaten nach einem Screening-Besuch • Lebertransaminasen (AST und ALT ≤5 x ULN) • Gesamt-Bilirubin ≤1,5 mg/dL oder normales direktes Bilirubin • Adäquate hämatologische Funktion (absolute Zahl neutrophiler Granulozyten ≥500/mm^3; Thrombozyten ≥50000/mm^3; Hämoglobin ≥8,5 g/dL o Patienten mit einer chronischen Neutropenie, definiert durch die absolute Zahl neutrophiler Granulozyten <500/mm^3, mindestens zweimal nachgewiesen innerhalb von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		6 Monaten vor dem Screening, und keiner opportunistischen oder schwerwiegenden Infektion (nachgewiesen durch den Prüfarzt), konnten mit Zustimmung des klinischen Monitors an der Studie teilnehmen • Kein vorheriger Gebrauch jeglicher zugelassener oder investigativer antiretroviraler Medikamente zu irgendeiner Zeit • Gebärfähige Frauen mit negativem Serum-Schwangerschaftstest • Gebärfähige Frauen stimmten zu, für die Dauer der Studienbehandlung und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung hochwirksame Verhütungsmethoden zu verwenden oder sind nicht-heterosexuell aktiv oder sexuelle abstinent ab dem Screening o Patientinnen, die hormonelle Verhütungsmethoden nutzten, müssen diese Methode für mindestens 3 Monate vor Studienbehandlung verwendet haben o Präpubertäre Patientinnen (Tanner-Stadium 1 und 2) wurden als nicht gebärfähig betrachtet, es sei denn der Beginn der Menarche hat stattgefunden • Männliche Patienten stimmten zu, eine hochwirksame Verhütungsmethode zu verwenden oder sind nicht-heterosexuell aktiv oder sexuelle abstinent ab dem Screening für die Dauer der Studienbehandlung und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung. • Fähig Tabletten zu schlucken • Bereitschaft und Fähigkeit alle Studienanforderungen zu erfüllen • Lebenserwartung >1 Jahr <u>Ausschlusskriterien:</u> • Diagnose einer neuen AIDS-definierenden Erkrankung innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening • Hepatitis-C-Antikörper positiv • Hepatitis-B-Oberflächenantigen positiv oder Nachweis einer aktiven Hepatitis Infektion • Vorheriger Gebrauch jeglicher zugelassener oder investigativer antiretroviraler Medikamente zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		irgendeiner Zeit (ausgenommen: Prävention für die Mutter-Kind Übertragung) • Nachweis einer aktiven Lungentuberkulose oder extrapulmonalen Krankheit innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening • Voraussichtliche, erforderliche Rifampicin-Behandlung für eine Mykobakterien-Infektion während der Teilnahme an der Studie; prophylaktische Isoniazid-Therapie für latente Tuberkulose war erlaubt • Dekompensierte Zirrhose (d. h. Aszites, Enzephalopathie, etc.) • Schwangere oder stillende Frauen • Implantierter Defibrillator oder Schrittmacher • Jegliche andere klinische oder psychologische Umstände oder vorherige Therapie, die den Patienten nach Meinung des Prüfarztes ungeeignet für die Studie oder unfähig gemacht hätten, die Dosierungsanforderungen einzuhalten • Aktueller Alkohol- oder Substanzgebrauch, der nach Meinung des Prüfarztes die Studien-Compliance des Patienten potenziell beeinträchtigt • Vorgeschichte einer maßgeblichen Arzneimittelüberempfindlichkeit oder Allergie • Bekannten Allergien gegen Inhaltsstoffe der Studienbehandlung • Immunsuppressive Therapie oder Chemotherapie innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening oder eine erwartete Behandlung solcher Regime während der Studie • Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre (vor dem Screening) oder bestehende Malignität außer kutanes KS, Basalzellkarzinom oder reseziertes, nicht-invasives kutanes Plattenepithelkarzinom. Patienten mit kutanem KS waren geeignet, durften allerdings innerhalb 30 Tage vor Baseline keine systemische Therapie für KS erhalten, und es durfte auch nicht erwartet werden dass sie eine systemische Therapie während der Studie benötigen • Aktive, ernste Infektionen (andere als HIV-1-Infektion), die parenterale

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>antibiotische oder antimykotische Therapien innerhalb 30 Tage vor Baseline erfordern
• Teilnahme in anderen klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn
• Erhalt einer andauernden Therapie mit einem der folgenden Medikamente, einschließlich der Medikamente, die nicht zusammen mit EVG/COBI/FTC/TAF (siehe jeweilige Fachinformation bzw. Prüfarztinformation) eingenommen werden sollten; oder Patienten mit bekannten Allergien gegen Inhaltsstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF
<table>
<tr><th>Medikamentenklasse</th><th>Verbotene Wirkstoffe[a]</th></tr>
<tr><td>Alpha-adrenerge Rezeptor-Antagonisten</td><td>Alfuzosin</td></tr>
<tr><td>Analeptika</td><td>Modafinil</td></tr>
<tr><td>Antibiotika</td><td>Telithromycin</td></tr>
<tr><td>Antikonvulsiva</td><td>Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin</td></tr>
<tr><td>Antimykotika</td><td>Voriconazol</td></tr>
<tr><td>Antihistaminika</td><td>Astemizol, Terfenadin</td></tr>
<tr><td>Mittel gegen Mykobakterien</td><td>Rifampin, Rifapentin, Rifabutin</td></tr>
<tr><td>Kalziumkanalblocker</td><td>Bepridil</td></tr>
<tr><td>Ergotaminderivate</td><td>Ergotamin, Ergonovin
Dihydroergotamin
Methylergonovin
Ergometrin</td></tr>
<tr><td>Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen</td><td>Cisaprid</td></tr>
<tr><td>Herbale / Natürliche Nahrungsergänzung</td><td>Johanniskraut, Echinacea</td></tr>
<tr><td>HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren</td><td>Simvastatin, Lovastatin, Cerivastatin</td></tr>
<tr><td>Neuroleptika</td><td>Pimozid</td></tr>
<tr><td>Sedativa/ Hypnotika</td><td>Midazolam, Triazolam</td></tr>
<tr><td>Systemische</td><td>Alle Agenten,</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kortikosteroide mit Ausnahme vom kurzfristigen Gebrauch (≤1 Woche) von Prednison als Steroid-Burst: einschließlich Dexamethason [a] Einnahme jeglicher der genannten Medikamente wurde mindestens 21 Tage vor der Baseline Visite und für die Dauer der Studie abgebrochen Der Studienbeginn war der 6. Mai 2013. Der Zeitpunkt des Datenschnitts für den Studienbericht war der 22. August 2014. Gründe für Studienabbruch • Interkurrente Erkrankungen, die nach dem Urteil des Prüfarzt einen wesentlichen Einfluss auf die Bewertung des klinischen Zustands hat • Nicht akzeptable Toxizität • Fehlende Wirksamkeit (virologic failure) • Wunsch des Patienten • Non-Compliance des Patienten • Schwangerschaft während der Studie • Abbruch der Studie auf Antrag von Gilead, einer Aufsichtsbehörde oder des Ethikkomitees
4	Intervention	Dosis: Teil A: 24 wöchige Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) einmal täglich oral mit Nahrung, zu ungefähr der gleichen Tageszeit (morgens) Teil B: 48 wöchige Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) einmal täglich oral mit Nahrung, zu ungefähr der gleichen Tageszeit (morgens)
5	Ziele	Mit dieser Studie soll bei Jugendlichen mit HIV-1-infizierten Patienten die PK untersucht und die Dosierung von EVG/COBI/FTC/TAF bestätigt, sowie die Sicherheit, Verträglichkeit und antivirale Aktivität evaluiert werden.
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	<u>Teil A:</u> <u>Primäres Zielkriterium:</u> • Bewertung pharmakokinetischer Parameter und Bestätigung der Dosierung von EVG/COBI/FTC/TAF <u>Teil B:</u> <u>Primäres Zielkriterium:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von EVG/COBI/FTC/TAF zu Woche 24 Sekundäre Zielkriterien: • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von EVG/COBI/FTC/TAF zu Woche 48 • Beurteilung der antiretroviralen Wirksamkeit zu Woche 48
7	Fallzahlbestimmung	Teil A: Mindestens 18 Patienten werden in Teil A eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF erhalten. Die PK Daten von 18 Patienten haben eine Power von 92%, um Expositions-Äquivalenz von TAF AUC_{last} von HIV-1-infizierten Jugendlichen vs. 51 HIV-1-infizierte und HIV-negative Erwachsene (GS-US-292-0102 und GS-US-292-0103 kombiniert), mittels zweier einseitiger Tests mit einem jeweiligen 0,05 Alpha-Niveau, nachzuweisen. Patient 0744-2024 wurde aufgrund eines unerwartet hohen Anstiegs der TAF-Konzentration aus der Poweranalyse ausgeschlossen. Es wird angenommen, dass die erwartete geometrische Mittelwertratio von TAF AUC_{last} zwischen der Gruppe der Jugendlichen und der Gruppe der Erwachsenen gleich 1 ist, und die Standardabweichung zwischen den Patienten (natürliche logarithmische Skala) des TAF AUC_{last} ist 0,37 ng*hr/mL und die Äquivalenzgrenze ist zwischen 0,7 und 1,43. Mit der Fallzahl von 18 Patienten ergibt sich mit einer Power von 99%, ein 95%-KI innerhalb von 0,6 und 1,4 des geschätzten geometrischen Mittelwertes von scheinbarer CL/F und V_z/F von TAF, mit der Annahme eines Variationskoeffizient von 0,38 für CL/F und von 0,42 für V_z/F (GS-US-292-0102 und GS-US-292-0103 kombiniert) Teil B: Eine Fallzahl von insgesamt 50 antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen (einschließlich der 18-24 Patienten aus Teil A und zusätzlichen 26-32 Patienten aus Teil B) wurde geplant, um die Sicherheit von EVG/COBI/FTC/TAF zu untersuchen. Mit dieser Fallzahl ergibt sich unter der Annahme einer Inzidenzrate von 5% (beobachtet in Studie GS-US-292-0102) eine Wahrscheinlichkeit von 92% mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		beobachten.
8	Zuordnungsmethode	Es fand keine Zuordnung zu bestimmten Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Alle Patienten erhielten EVG/COBI/FTC/TAF.
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt (offen).
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	Demografie und Baseline Charakteristika: Darstellung von • Stichprobengröße • Mittelwert • Standardabweichung • Median • 1. Quartil • 3. Quartil • Minimum • Maximum Dauer der Medikamenten-Einnahme: • Allgemein: Deskriptive Beschreibung • Zeit bis zum vorzeitigen Studienabbruch: Kaplan-Meier Analyse • Adhärenz zur Studienmedikation Wirksamkeitsanalyse: Wirksamkeitsendpunkte: • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 24 und Woche 48, definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <400 Kopien/mL zu Woche 24 und Woche 48, definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Veränderung der $\log_{10}$ HIV-1-RNA Kopien/mL von Baseline zu Woche 24 und Woche 48, definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Veränderung der CD4-Zellzahl von Baseline zu Woche 24 und Woche 48 • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL und HIV-1-RNA <400 Kopien/mL zu Woche 24 und Woche 48 (Imputationsmethode: Missing=Failure und Missing=Exclude)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analysefenster für Woche 24: Tag 140 bis inklusive Tag 195. Das virologische Outcome wurde definiert durch Virologisches Ansprechen, Virologisches Versagen und fehlende virologische Daten. Analyse der PK: Der primäre Endpunkt war AUC_{tau} für EVG und AUC_{last} für TAF. Die sekundären Endpunkte waren C_{max}, scheinbares V_z/F für TAF; C_{trough}, C_{max}, scheinbares V_z/F für EVG, AUC_{tau}, C_{max} und C_{trough} für COBI und FTC, außerdem wurden CL/F und V_z/F für Tenofovir, COBI und FTC geschätzt. Es erfolgte eine deskriptive Analyse und für einige Parameter wurden der geometrische Mittelwert, die 95%-KI, der Mittelwerte und die Standardabweichung der log-transformierten Werte dargestellt. Außerdem wurde für AUC_{tau}, C_{max}, C_{trough} eine ANOVA berechnet, die Behandlungsgruppe war der feste Effekt. Für AUC_{last}, AUC_{tau}, C_{max}, C_{trough} wurden 90%-KI für die geometrischen Mittelwertratios mit zwei einseitigen Tests mit einem 0,05 Alpha-Niveau berechnet. Falls das 90%-KI innerhalb der Grenze von 0,70 zu 1,43 lag wurde Äquivalenz angenommen. Zusätzlich wurden die 95%-KI für scheinbares CL/F und Vz/F berechnet und mit der Grenze von 0,60 zu 1,40 der geometrischen Mittelwerte der entsprechenden Parameter verglichen. Analyse der Sicherheit: • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Todesfälle Analyse der Sicherheit – Knochen: Deskriptive Analyse: • Prozentuale Veränderung des Baseline-Wertes der BMD in Hüfte und Wirbelsäule • Knochen-Serum-Biomarker (z. B. N-Telopeptide, C-Telopeptide) • Frakturen • Serumkreatinin • eGFR bestimmt durch die Schwartz

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Formel • Proteinurie • Renale Biomarker (z. B. retinolbindendes Protein) Fehlende Daten: Generell wurde keine Imputation verwendet, falls nicht anders spezifiziert. Zwischenanalyse: Analyse der Sicherheit, PK und Wirksamkeit zu Woche 4 und Woche 24 Verwendete Statistik-Programme: nQuery Advisor (Version 6.0), R, SAS (Version 9.2), WinNonlin Auswertungspopulationen: All Enrolled Analyse-Set: Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen. ITT-Set: Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen und zumindest eine Dosis EVG/COBI/FTC/TAF erhalten haben (primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen) Woche 24 Analyse-Set: Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen (Studienbeginn bis 11 Februar 2014) und zumindest eine Dosis EVG/COBI/FTC/TAF erhalten haben. Für die Analyse der HIV-1-RNA Daten zu Woche 24 wurde der Snapshot-Algorithmus der FDA und die Imputationsmethode Missing=Failure verwendet Safety-Analyse-Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Sicherheits-Analysen) DXA Analyse-Set: Hüft-DXA-Analyse-Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Hüft-BMD-Wert zu Baseline haben Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set: Alle Patienten die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-BMD-Wert zu Baseline haben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		PK Substudien Analyse-Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und für die mindestens eine Konzentrationsbeobachtung eines Analyten (EVG, COBI, FTC, TAF, TDF) vorliegt.
	Resultate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle	Screened Teil A und Teil B: n=63 Randomisiert: Analyse-Set: n=48 (Teil A: n=24; Teil B: n=24) ITT-Set: n=48 Full-Analysis-Set (Woche 24): n=23 Safety-Analyse-Set: n=48 DXA-Analyse-Set: Hüft-DXA-Analyse-Set: n=23; Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set: n=23 PK Substudien Analyse-Set: n=24
13	Aufnahme / Rekrutierung	Screening erster Patient: 6. Mai 2013 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 22. August 2014 Datenschnitt dieses Zwischenberichtes: 24 Wochen Behandlungsdauer: 48 Wochen mit möglicher Extensionsphase

[a] TREND Statement www.cdc.gov/trendstatement

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, ALT=Alanin-Aminotransferase, ANOVA=Analysis of Variance, AST=Aspartat-Aminotransferase, BMD=Knochendichte, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate), EKG=Elektrokardiogramm, EVG=Elvitegravir, FDA=Food and Drug Administration, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, HMG-CoA=3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A, ITT=Intention-to-treat, KI=Konfidenzintervall, KS=Kaposi-Sarkom, PK=Pharmakokinetik, RNA=Ribonukleinsäure, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

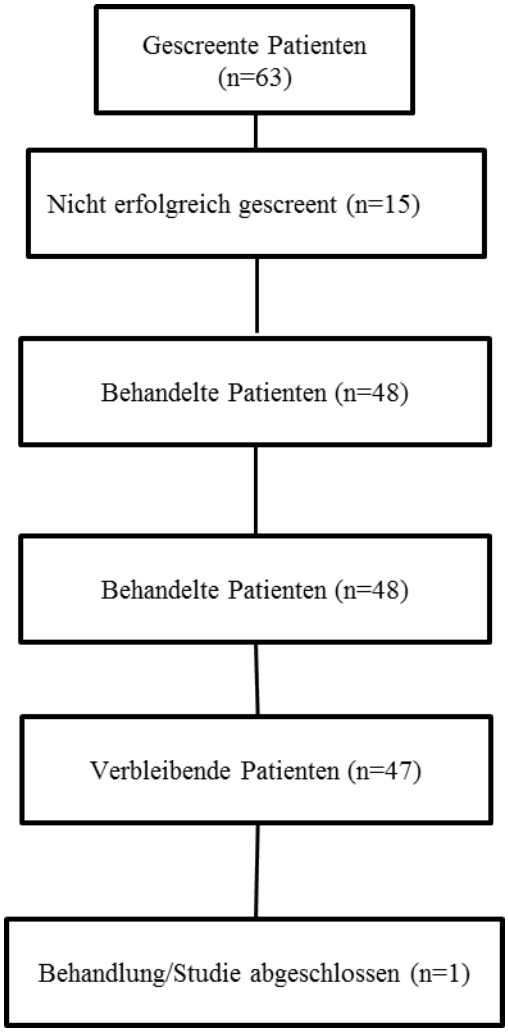


Abbildung 197: Flow-Chart der Studie GS-US-292-0106

Tabelle 4-266 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-292-0109

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu einer TDF-Kombinations-therapie bei HIV-1-infizierten, mit einer antiretroviral TDF-Kombinationstherapie vorbehandelten Erwachsenen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-III, offen, multizentrisch, randomisiert, aktiv-kontrolliert, parallel; Zuteilungsverhältnis: 2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusammenfassung des Verwaltungsschreiben, der nationalen Änderungen und der zwei Änderungen des ursprünglichen Protokolls vom 13. November 2012. Verwaltungsschreiben 1, 26. März 2014: Das Gesamtfrakturrisiko wird bewertet auf der Grundlage der BMD und klinischer Daten (Alter, Rauchen, frühere Frakturen…) Nachtrag 2.0 Frankreich, 9. Januar 2014: • Aktualisierung des Abschnitts zum Management von potenziellen Fällen von Nephrotoxizität und Uveitis posterior • Aktualisierung der Liste der nicht anerkannten und nicht erlaubten Medikamente Nachtrag 1.0 Deutschland, 6. September 2013: Zum Zeitpunkt des Protokoll-Addendums hatten Studienteilnehmer der „Feeder"-Studien von Standorten in Deutschland noch nicht mit der Teilnahme an der Studie begonnen; deshalb wurde geplant, Studienteilnehmer aus Deutschland von den DXA Scans und den zugehörigen sekundären Analysen auszuschließen Nachtrag 1.1 Dänemark, 24. Juni 2013: Klarstellung der Studiendauer; für Studienteilnehmer in Dänemark ist nach der geplanten Behandlung von 96 Wochen die maximale Verlängerung der Behandlungsdauer zusätzliche 12 Monate

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Änderung 2, 19. Juni 2013: • Hinzufügen einer ophthalmologischen Zusatzstudie für ausgewählte Studienzentren • Aktualisierung der Übersicht der Begleitmedikation • Überarbeitung des Einschlusskriteriums bzgl. der Berichterstattung der Bilirubin-Daten • Klarstellung, dass DXA-Prozeduren vor oder während der Baseline abgeschlossen werden können • Klarstellung der Entnahme und Aufbewahrung von Blutproben • Überarbeitung der PK-Probenentnahme damit sie für Patienten, die EVG/FTC/TDF erhalten haben, optional ist basierend auf einer PM Behandlung • Überarbeitung des Managements von virologischen Versagen bei der Visite des vorzeitigen Therapieabbruchs • Hinzufügen eines Abschnittes über die Handhabung von potenziellen Fällen von Uveitis posterior Nachtrag 1.0 Dänemark, 12. April 2013: • Klarstellung, dass für Patienten in Dänemark eine Biomaterialbank angelegt wird, die die während der Studie gesammelten Blut- und Urinproben enthält • Klarstellung der Risiken und Vorteile im Zusammenhang mit den Studienprozeduren und der Studienbehandlung • Klarstellung der Maßnahmen um die körperliche und geistige Unversehrtheit und den Schutz der Privatsphäre des Patienten zu gewährleisten • Hinzufügen von Informationen für finanzielle Unterstützung während der Studie • Klarstellung, dass alle Resultate, egal ob positiv, negativ oder nicht beweiskräftig, veröffentlicht werden • Bereitstellung der Dokumentation der Schritte, die eine ethische und wissenschaftliche Bewertung sicherstellen und der Richtlinien für die Patientenerklärung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nachtrag 1.0 Kanada, 22. März 2013: Aktualisierung der Anforderrungen an die Verhütungsmethoden Nachtrag 1.0 Großbritannien (UK), 18. März 2013: Klarstellung des Studienendes; nachdem der letzte aufgenommene Patient den 30 Tage Follow-Up Studienbesuch nach dem Entblindungs-Studienbesuch abgeschlossen hat, es sei denn die klinische Entwicklung von EVG/COBI/FTC/TAF wird abgebrochen Änderung 1, 19. Februar 2013: • Aktualisierung der Einschlusskriterien, um Patienten aus Gilead-Studien mit vorheriger FTC/TDF-Therapie zuzulassen • Aktualisierung der Ausschlusskriterien, um Patienten mit positivem Hepatitis-B-Oberflächenantigen auszuschließen • Entfernung des Wortlaut „in the AM“ für alle Urin- und Bluttests • Aktualisierungen des Managements von virologischem Versagen • Entfernung des Abschnitt über die Handhabung von der Berichterstattung der Bilirubin-Daten • Hinzunahme der Erfassung EFV-assoziierter Symptome in den Zentren • Hinzunahme der Einschätzung der Health Utilization durch die Studienzentren • Klarstellung der Handhabung von Patienten mit Kreatinin-Clearance <50 mL/min gemäß Cockcroft-Gault Formel ($eGFR_{CG}$) • Hinzunahme eines unabhängiges Daten-Monitoring Komitee („independent data monitoring committee“) zur Prüfung der Sicherheitsdaten in Woche 24
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start des Studienprozedere eingeholt werden musste • Vorbehandelt mit EVG/COBI/FTC/TDF, oder EFV/FTC/TDF, oder ATV/r + FTC/TDF oder ATV/co + FTC/TDF für ≥6 aufeinanderfolgende Monate vor dem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		letzten Besuch in einer früheren Studie • Abgeschlossener Studienbesuch in Woche 144 der Studien GS-US-236-0102, GS-US-236-0103 oder GS-US-216-0114 abgeschlossener Studienbesuch in Woche 96 der Studie GS-US-264-0110 (nur Patienten mit einer EFV-basierten Therapie) oder abgeschlossener Studienbesuch für den primären Endpunkt der Studie GS-US-236-0104 oder GS-US-216-0105 • Plasma HIV-1-RNA Level <50 Kopien/mL für mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate vor dem Screening und <50 Kopien/mL zum Screening • Unbestätigte HIV-1-RNA Level ≥50 Kopien/mL nach vorheriger erreichter Virussuppression (kurzzeitig nachweisbare Viruslast oder „Blip“) vor dem Screening war akzeptabel • Normales EKG; anderenfalls musste der Prüfarzt bestätigen, dass die Abweichung nicht klinisch relevant ist • Adäquate Nierenfunktion: $eGFR_{CG}$ ≥50 mL/min gemäß Cockcroft-Gault Formel. • Lebertransaminasen (AST und ALT ≤5 x ULN) • Gesamt-Bilirubin ≤1,5 mg/dL oder normales direktes Bilirubin • Adäquate hämatologische Funktion (absolute Zahl neutrophiler Granulozyten ≥1.000/mm^3; Thrombozyten ≥50.000/mm^3; Hämoglobin ≥8,5 g/dL • Serum-Amylase ≤5 x ULN (Patienten mit Serum-Amylase >5 x ULN blieben geeignet falls Serumlipase ≤5 x ULN war) • Gebärfähige Frauen stimmten zu, für die Dauer der Studienbehandlung und für 12 Wochen nach der letzten Studienbehandlung mit EFV/FTC/TDF und für 30 Tage nach der letzten Dosis für alle andere Studienbehandlungen hochwirksame Verhütungsmethoden zu verwenden oder sind nicht-heterosexuell aktiv oder sexuelle abstinent ab dem Screening o Patientinnen, die hormonelle Verhütungsmethoden nutzten, müssen diese Methode für mindestens 3 Monate vor Studienbehandlung verwendet haben

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o Patientinnen, die vor ≥12 Monaten aufgehört haben zu menstruieren, die aber keine nachgewiesene ovarielle Hormoninsuffizienz aufwiesen, mussten beim Screening einen Serum-FSH-Spiegel innerhalb des postmenopausalen Bereichs, basierend auf den Referenzwerten des zentralen Labors, aufweisen • Männliche Patienten stimmten zu, eine hochwirksame Verhütungsmethode zu verwenden oder sind nicht-heterosexuell aktiv oder sexuelle abstinent ab dem Screening für die Dauer der Studienbehandlung und für 12 Wochen nach der letzten Studienbehandlung mit EFV/FTC/TDF und für 30 Tage nach der letzten Dosis für allen anderen Studienbehandlung • Alter ≥18 Jahre <u>Ausschlusskriterien:</u> • Diagnose einer neuen AIDS-definierenden Erkrankung innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening • Hepatitis-B-Oberflächenantigen positiv • Hepatitis C Antikörper positiv • Dekompensierte Zirrhose (d. h. Aszites, Enzephalopathie, etc.) • Stillende Frauen • Positiver Serum-Schwangerschaftstest (gebärfähige Frauen) • Implantierter Defibrillator oder Schrittmacher • Aktueller Alkohol- oder Substanzgebrauch, der nach Meinung des Prüfarztes die Studien-Compliance des Patienten potenziell beeinträchtigt • Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre (vor dem Screening) oder bestehende Malignität außer kutanes KS, Basalzellkarzinom oder reseziertes, nicht-invasives kutanes Plattenepithelkarzinom. Patienten mit kutanem KS waren geeignet, durften allerdings innerhalb 30 Tage vor Baseline keine systemische Therapie für KS erhalten, und es durfte auch nicht erwartet werden dass sie eine systemische Therapie während der Studie benötigen • Aktive, ernste Infektionen (andere als HIV-1-Infektion), die parenterale

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>antibiotische oder antimykotische Therapien innerhalb 30 Tage vor Baseline erfordern
• Jegliche andere klinische Umstände oder vorherige Therapie, die den Patienten nach Meinung des Prüfarztes ungeeignet für die Studie oder unfähig gemacht hätten, die Dosierungsanforderungen einzuhalten
• Teilnahme in einer anderen klinischen Studie ohne vorheriges Einverständnis des Sponsors war während der Teilnahme an dieser Studie verboten
• Erhalt einer andauernden Therapie mit einem der folgenden Medikamente, einschließlich der Medikamente, die nicht zusammen mit EVG, COBI, FTC, TDF, ATV, RTV, EFV (siehe jeweilige Fachinformation) und TAF (siehe Prüfarztinformation) eingenommen werden sollten; oder Patienten mit bekannten Allergien gegen Inhaltsstoffe der Studienmedikation
<table>
<tr><th>Medikamentenklasse</th><th>Verbotene Wirkstoffe[a]</th></tr>
<tr><td>Alpha-adrenerge Rezeptor-Antagonisten</td><td>Alfuzosin</td></tr>
<tr><td>Analeptika</td><td>Modafinil</td></tr>
<tr><td>Antibiotika</td><td>Telithromycin</td></tr>
<tr><td>Antikonvulsiva</td><td>Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin</td></tr>
<tr><td>Antimykotika</td><td>Voriconazol</td></tr>
<tr><td>Antihistaminika</td><td>Astemizol, Terfenadin</td></tr>
<tr><td>Mittel gegen Mykobakterien</td><td>Rifampin, Rifapentin, Rifabutin</td></tr>
<tr><td>Kalziumkanalblocker</td><td>Bepridil</td></tr>
<tr><td>Ergotaminderivate</td><td>Ergotamin, Ergonovin
Dihydroergotamin
Methylergonovin
Ergometrin</td></tr>
<tr><td>Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen</td><td>Cisaprid</td></tr>
<tr><td>Herbale / Natürliche Nahrungsergänzung</td><td>Johanniskraut, Echinacea</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren</td><td>Simvastatin, Lovastatin, Cerivastatin</td></tr>
<tr><td>Neuroleptika</td><td>Pimozid</td></tr>
<tr><td>Sedativa/ Hypnotika</td><td>Midazolam, Triazolam</td></tr>
<tr><td>Systemische Kortikosteroide mit Ausnahme vom kurzfristigen Gebrauch (≤1 Woche) von Prednison als Steroid-Burst</td><td>Alle Agenten, einschließlich Dexamethason</td></tr>
<tr><td colspan="2">[a] Einnahme jeglicher der genannten Medikamente wurde mindestens 30 Tage vor der Baseline Visite und für die Dauer der Studie abgebrochen</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>4b</td><td>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</td><td>168 Studienzentren in 20 Ländern; Australien (9), Österreich (3), Belgien (2), Brasilien (4), Kanada (10), Dänemark (1), Dominikanische Republik (1), Frankreich (8), Deutschland (10), Italien (4), Mexiko (1), Niederlande (2), Portugal (2), Spanien (3), Schweden (1), Schweiz (3), Thailand (5) Großbritannien (UK) (5), Puerto Rico (3) und USA (91)</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td>EVG/COBI/FTC/TAF-Gruppe:
EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) einmal täglich oral mit Nahrung, zu ungefähr der gleichen Tageszeit

TDF-Kombinationstherapie Gruppe:
• Entweder EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/245 mg) einmal täglich oral mit Nahrung, zu ungefähr der gleichen Tageszeit
• Oder ATV/r + FTC/TDF (300/100+200/245 mg) täglich oral mit Nahrung, zu ungefähr der gleichen Tageszeit
• Oder ATV/co + FTC/TDF (300/150+200/245 mg) täglich oral mit Nahrung, zu ungefähr der gleichen Tageszeit
• Oder EFV/FTC/TDF (600/200/245 mg) täglich oral auf nüchternen Magen vorzugsweise vor dem Schlafengehen</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>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</td><td>Primäres Zielkriterium:
Nachweis einer Nichtunterlegenheit eines Therapiewechsel zu einer TAF- haltigen Behandlung verglichen mit dem Fortführung einer TDF-haltigen Behandlung in Bezug auf</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	den Anteil an virologischen Respondern (Plasma-Viruslast <50 Kopien/mL, gemäß Snapshot) nach 48 Wochen, bei vorbehandelten HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten mit viraler Suppression. Sekundäre Zielkriterien: • Bestimmung der Sicherheit der beiden Studienbehandlungen mittels prozentualer Veränderung des Baseline-Wertes der BMD in Hüfte und Wirbelsäule zu Woche 48 • Bestimmung der Sicherheit der beiden Studienbehandlungen mittels Veränderung des Serum-Kreatinin Baseline-Wertes zu Woche 48 • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Studienbehandlungen nach 48 Wochen • Bewertung der Wirksamkeit, Dauerhaftigkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Studienbehandlungen nach 96 Wochen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde eine ungeplante Interim-Analyse durchgeführt, in der alle Patienten, die vor dem 31. Oktober 2013 die Untergrenze des Woche 48 Analysefensters erreicht haben, eingeschlossen wurden. Der Grund war, dass zur Zulassung aktuelle Daten einer virologisch supprimierten Population eingereicht werden sollten. Eine Analyse, nachdem alle eingeschlossenen Patienten berücksichtigt wurden, wurde außerdem durchgeführt. Änderungen der Analysemethode: - Aufgrund der großen Population wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test anstelle des exakten Fisher-Tests zum Vergleich der Baseline-Charakteristika verwendet - Aufgrund des Effekts von COBI auf das Serum-Kreatinin bei Patienten, die noch nie COBI eingenommen haben, wurde die Analyse von Serum-Kreatinin, $eGFR_{CG,}$ $eGFR_{CKD-EPI, creatinine}$ und $eGFR_{CKD-EPI, cysC,}$ Urin-$FEPO_4$, Urin-FEUA und TmP/GFR unter Ausschluss der Patienten, die bisher EFV/FTC/TDF erhalten haben, durchgeführt - Es wurden außerdem folgende Ad-hoc Analyse hinzugefügt:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o Erhöhung der $eGFR_{CG}$ oder $eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatinine}$ um ≥25% und ≥50% o Subklinische renale Tubulopathie o Anzahl/ Anteil Patienten, die zu Baseline Lipid-modifizierende Medikationen einnehmen o Anzahl/ Anteil Patienten, die zu Baseline Osteoporose-Medikationen einnehmen und die während der Studie Osteoporose-Medikationen beginnen o Prozentuale Veränderung der BMD in Hüfte und Wirbelsäule bei Patienten die keine Osteoporose-Medikation während der Studie einnehmen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Power für den Nachweis einer Nichtunterlegenheit war abhängig von der Gesamtteilnehmerzahl der Studie und konnte von 90% (200 Patienten in der EVG/COBI/FTC/TAF-Gruppe und 100 Patienten in der TDF-Kombinationstherapie Gruppe) bis 99% (1.000 Patienten in der EVG/COBI/FTC/TAF-Gruppe und 500 Patienten in der TDF-Kombinationstherapie Gruppe) reichen. Es wurde angenommen, dass beide Behandlungsgruppen eine Responserate von 90% (HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48 definiert durch den FDA Snapshot-Algorithmus) eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,12 und ein 1-seitiges 0,025-Signifikanzlevel hatten. Für die ophthalmologische Substudie wurde eine Teilnahme von 75 Patienten geplant (50 Patienten der EVG/COBI/FTC/TAF-Gruppe und 25 aus der TDF-Kombinationstherapie-Gruppe)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es erfolgte eine Zwischenanalysen durch ein unabhängiges Daten-Monitoring Komitee („independent data monitoring committee“). Die Zwischenanalyse erfolgte nachdem der letzte Patient den Studienbesuch in Woche 24 abgeschlossen oder die Studienbehandlung abgebrochen hat. Bei den Zwischenanalysen wurde die Sicherheit untersucht.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Es war nicht beabsichtigt, die Studie vorzeitig zu stoppen. Für die Zwischenanalyse wurde ein Alpha Level von 0,00001 verwendet, deshalb ergibt sich für den primären Endpunkt ein Alpha Level von 0,04999.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS/ IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 und wurde stratifiziert nach der Vorbehandlung (EVG/COBI/FTC/TDF oder EFV/FTC/TDF oder ATV/r+FTC/TDF oder ATV/co+FTC/TDF)
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	Zuteilung einer individuellen Patientennummer nach der Einwilligungserklärung. Anschließend Zuteilung per IVRS/IWRS.
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?	IVRS/IWRS durch Bracket (USA)
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?	Offenes Studiendesign a) nein b) nein c) nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Offenes Studiendesign
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Populationen** <u>Randomisiertes Analyse-Set</u> Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden <u>ITT-Set zu Woche 48</u> Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen); die Analyse erfolgte entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe <u>Per Protokoll Set zu Woche 48</u> Alle Patienten, die in die Studie randomisiert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten , und keine schweren Protokollverletzungen begangen haben; Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation Safety-Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Sicherheits-Analysen und für die vier Schlüsselendpunkte); Daten wurden bis 30 Tage nach Medikamenten Einnahme gesammelt; Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation Safety-Analyse-Set zu Woche 48 Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten, und keine fehlenden Baseline-Werte haben. Bei diesem Analyse-Set wurde die Imputationsmethode LOCF für den Schlüsselendpunkt Serum-Kreatinin verwendet DXA-Analyse-Set Hüft-DXA-Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden in der Hüft-BMD-Wert zu Baseline haben. Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-BMD-Wert zu Baseline haben. DXA-Analyse-Set zu Woche 48 Verwendung der LOCF-Imputationsmethode für die beiden Schlüsselendpunkte BMD in Hüfte und Wirbelsäule Hüft- DXA-Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten, und keinen fehlenden Hüft-BMD zu Baseline haben. Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-BMD-Wert zu Baseline haben. EFV-assoziiertes Symptom Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und die Bewertung der EFV-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		assoziierten Symptom zu Baseline abgeschlossen haben Ophthalmologische Substudie Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keine fehlenden Baseline-Werte und mindestens einen Post-Baseline-Wert der ophthalmologischen Bewertung hatten **Fehlende Werte** In der Regel werden fehlende Werte nicht imputiert, sofern nicht anders angegeben. Für bestimmte Analysen wurden folgende drei Methoden verwendet: • Aus der Analyse für den Besuch ausgeschlossen (aus dem Zähler und Nenner des Prozentsatzes ausgeschlossen; Fehlende=Ausgeschlossen [M=E]) • In die Analyse für den Besuch als Versager eingeschlossen (gezählt bei der Anzahl der Patienten mit viraler Last über dem Limit und im Nenner für den Prozentsatz enthalten; Fehlende=Versager [M=F]) • LOCF Methode (Fehlende=letzter beobachteter Wert M=LOCF) **Wirksamkeitsanalyse** Primäre Analyse basierend auf dem ITT-Set, sekundäre Analyse basierend auf dem Per Protokoll-Set Primärer Endpunkt: Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL in Woche 48 erreichen, definiert durch den Snapshot-Algorithmus Analysefenster für Woche 48: Tag 294 bis inklusive Tag 377 Snapshot-Algorithmus: • Virologisches Ansprechen: Patienten deren letzter verfügbarer HIV-1-RNA Wert <50 Kopien/mL im Woche 48-Analysefenster während der randomisierten Behandlung lag • Virologisches Versagen: Patienten deren letzter verfügbarer HIV-1-RNA Wert ≥50 Kopien/mL im Woche 48-Analysefenster während der randomisierten Behandlung lag; oder die keinen HIV-1-RNA-Wert im Woche 48-Analysefenster während der Behandlung hatten, aufgrund:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o Therapieabbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit o Therapieabbruch aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse, Tod oder fehlende Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während Behandlung war ≥50 Kopien/mL • Keine virologischen Daten im Woche 48-Analysefenster: Patienten die keine HIV-1-RNA-Werte während Behandlung im Woche 48-Analysefenster hatten, aufgrund: o Studienbehandlung wurde aufgrund unerwünschtes Ereignis oder Tod abgebrochen (unabhängig vom letzten HIV-1-RNA-Wert) o Therapieabbruch aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse, Tod und fehlende Wirksamkeit (zum Beispiel Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up, umgezogen) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während Behandlung war <50 Kopien/mL o Fehlende Werte im Analysefenster, aber in Studie verbleibend Prüfen auf Nichtunterlegenheit zur 12% Grenze mittels konventionellem 95%-KI-Ansatz. Bei der Zwischenanalyse (Woche 24) wurde ein Alpha von 0,00001 verwendet, also ergibt sich für den zweiseitigen Test der primären Analyse in Woche 48 ein Signifikanzniveau von 0,4999 (entsprechendes 95,001%-KI). Bei Eintreten der Nichtunterlegenheit wurde anschließend auf Überlegenheit getestet. Die mit Baseline-Strata nach Vorbehandlung gewichtete Differenz in den Ansprechraten (und 95,002%-KI) wurde mittels Stratum-adjustiertem Mantel-Haenszel Schätzer berechnet. • Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkts mit dem Per Protokoll Set • Sensitivitätsanalyse mit dem ITT stratifiziert nach Region <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Die Analyse wurde mit der ITT-Population durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 96, definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <20 Kopien/mL zu Woche 48 und 96, definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Veränderung der CD4-Zellzahl von Baseline zu Woche 48 und 96 deskriptiv bzw. mittels ANOVA <u>Tertiäre Endpunkte:</u> • Virologisches Versagen (Pure virologic failure) mit HIV-1-RNA Schnitt bei 50 Kopien/mL zu Woche 48 und 96 • Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48 und 96, definiert durch zwei unterschiedliche Imputations-methoden (mittels M=F und M=E Methoden.) • Prozentuale Veränderung der CD4-Zellzahl von Baseline zu Woche 48 und 96 **Sicherheitsanalyse:** • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Tode • Bewertung EFV-assoziierte Symptome • Ophthalmologische Bewertung • Vier Schlüsselsicherheitsendpunkte: o Prozentuale Veränderung des Baseline-Wertes der BMD in Hüfte und Wirbelsäule zu Woche 48 deskriptiv bzw. mittels ANOVA. Die Analyse basiert auf den beiden DXA-Analyse-Sets und es wurde die LOCF-Imputationsmethode für fehlende Werte verwendet o Veränderung des Baseline-Serum-Kreatinin zu Woche 48 deskriptiv bzw. mittels ANOVA und ANCOVA. Es wurde die LOCF-Imputationsmethode für fehlende Werte verwendet o Score der Bewertung der EFV-assoziierten Symptome **Demografie und Baseline Charakteristika:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Darstellung von • Stichprobengröße • Mittelwert • Standardabweichung • Median • 1. Quartil • 3. Quartil • Minimum • Maximum für kontinuierliche Daten, und Anzahl und Prozent für kategoriale Daten. Für kategoriale Daten wurde zum Vergleich der Behandlungsgruppen ein Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet. Bei kontinuierlichen Daten wurde dazu ein 2-seitiger Wilcoxon Rangsummen Test verwendet. **Resistenzanalyse:** Genotypische Resistenzen zu Woche 48, zusammengefasst in einem separaten Bericht **Dauer der Medikamenten-Einnahme** Allgemein: Deskriptive Beschreibung. • Zeit bis zum vorzeitigen Studienabbruch: Kaplan-Meier Analyse • Unterschiede in Dauer der Medikamenten-Einnahme: Deskriptiv **Patient-Reported Outcomes:** • Health Utilization Assessment ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten • EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten • SF-36 ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Alle Subgruppenanalysen wurden mittels Snapshot-Algorithmus berechnet und bezüglich Vorbehandlung adjustiert (falls dies nicht der die Subgruppen-definierende Faktor war). Es wurden prozentuale Unterschiede basierend auf den adjustierten Mantel-Haenszel-Anteilen berechnet, sowie jeweils eine logistische Regression mit Baseline HIV-1-RNA Level, Subgruppen-Faktor, Behandlung und Interaktion zwischen dem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Subgruppen-Faktor und der Behandlung. Die Homogenität des Behandlungseffektes in den Subgruppen wurde mittels Wald-Test bewertet. Für den primären Endpunkt wurden Subgruppenanalysen basierend auf dem ITT-Set berechnet. Stratifiziert wurde dabei nach: • Alter (</≥40 Jahre) • Geschlecht (weiblich/männlich) • Rasse (weiß/nicht-weiß) • Region (USA/nicht USA) • Vorbehandlung (EVG/COBI/FTC/TDF oder EFV/FTC/TDF oder ATV/r+FTC/TDF oder ATV/co+FTC/TDF) • Adhärenz zur Studienmedikation (</≥95%) Außerdem wird eine Subgruppenanalyse nach Vorbehandlung (EVG/COBI/FTC/TDF oder EFV/FTC/TDF oder ATV/r+FTC/TDF oder ATV/co+FTC/TDF) für die Veränderung der CD4-Zellzahl von Baseline durchgeführt. Für die Sicherheitsanalysen wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Stratifiziert wurde dabei nach: • Alter (</≥40 Jahre) • Geschlecht (weiblich/männlich) • Rasse (weiß/nicht-weiß) • Region (USA/nicht USA) • Vorbehandlung (EVG/COBI/FTC/TDF oder EFV/FTC/TDF oder ATV/r+FTC/TDF oder ATV/co+FTC/TDF) Außerdem wird eine Subgruppenanalyse nach Vorbehandlung (EVG/COBI/FTC/TDF oder EFV/FTC/TDF oder ATV/r+FTC/TDF oder ATV/co+FTC/TDF) für die drei Schlüsselsicherheitsendpunkte (BMD in Hüfte und Wirbelsäule und Serum-Kreatinin) sowie für die folgenden Endpunkte durchgeführt: • glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) gemäß der Cockcroft-Gault Formel ($eGFR_{CG}$) • eGFR der CKD-EPI • Urin-retinolbindendes-Protein zu Kreatinin-Ratio • Urin beta-2-Mikroglobulin zu Kreatinin-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ratio • Urin Protein zu Kreatinin-Ratio • Urin Albumin zu Kreatinin-Ratio • Maximale TmP/GFR • FePO4 • FEUA • Lipid-Daten einschließlich Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride und dem Verhältnis von Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
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	EVG/COBI/FTC/TAF: a) 963 b) 959 c) 959 SBR: a) 480 b) 477 c) 477
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart unten.
14	Aufnahme/ Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 27. März 2013 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 28. August 2014 Studiendauer 96 Wochen Datenschnitt nach 48 Wochen Behandlung
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch

[a] nach CONSORT 2010.

/co=Geboostert mit Cobicistat, /r=Geboostert mit Ritonavir, AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, ALT=Alanin-Aminotransferase, ANOVA=Analysis of Variance, ANCOVA=Analysis of Covariance, AST=Aspartat-Aminotransferase, ATV=Atazanavir, BMD=Knochendichte, CD4=Cluster of Differentiation 4, CKD-EPI=Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, COBI=Cobicistat, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, EFV=Efavirenz, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (Kreatinin-Clearance), EKG=Elektrokardiogramm, EQ-5D=EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen EVG=Elvitegravir, FDA=Food and Drug Administration, FePO4=Fraktionierte Exkretion von Phosphat, FEUA=Fraktionierte Exkretion von Harnsäure, FSH=Follikelstimulierendes Hormon, FTC=Emtricitabin, HDL=High-Density Lipoprotein, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, HMG-CoA=3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A, ITT=Intention-to-treat, IVRS/ IWRS=Interaktives Sprach-/Webdialogsystem, KI=Konfidenzintervall, KS=Kaposi-Sarkom, LDL=Low-Density Lipoprotein, LOCF=Last Observation Carried Forward, PK=Pharmakokinetik, RNA=Ribonukleinsäure, RTV=Ritonavir, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, TmP/ GFR=Maximale tubuläre Reabsorptionsrate von Phosphat zu der glomerulären Filtrationsrate, ULN=Obergrenze des Normbereichs

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

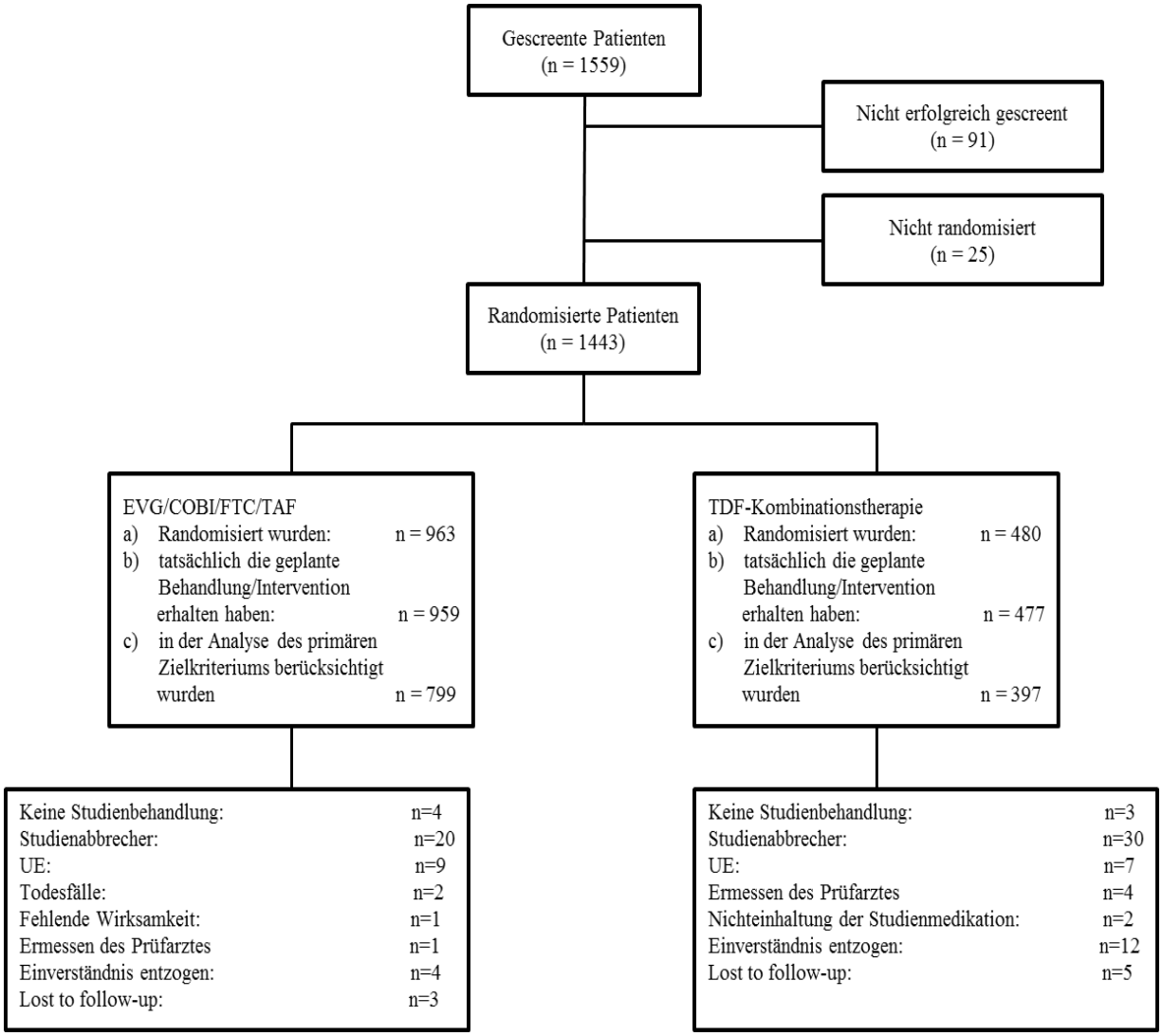


Abbildung 198: Flow-Chart der Studie GS-US-292-0109

Tabelle 4-267 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-292-0111

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF bei HIV-1-infizierten, antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-III, doppel-blind, multizentrisch, randomisiert, aktiv-kontrolliert, parallel; Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusammenfassung der Verwaltungsschreiben, der nationalen Änderungen und der Änderung des ursprünglichen Protokolls vom 5. Februar 2013. Verwaltungsschreiben 3, 26. März 2014: Neues elektronisches Berichtsformular (eCRF), um das Frakturrisiko zu Beginn der Studie zu bewerten Nachtrag 3.0 Frankreich, 9. Januar 2014: Klarstellung für das Management von potenziellen Uveitis-Fällen Änderung 1, 10. Dezember 2013: • Handhabung von HIV-1-Genotyp / Phänotyp-Resistenztests und Korrektur des DXA Fensters zur Visite des vorzeitigen Therapieabbruchs • Die Tabelle zu Vor- und Begleitmedikation wurde basierend auf den „company core data sheets“ für EVG/COBI/FTC/TDF aktualisiert • Leitfaden für das Management von potenziellen Uveitis posterior Fällen wurde hinzugefügt • Aktualisierung von Appendix 6 des Protokolls mit den aktuellsten Resistenzmutationen durch antiretrovirale Klassen-Tabelle • Umbenennung von „sekundären Endpunkten“ zu „sekundären Schlüsselendpunkten“ und „tertiären Endpunkten“ zu „anderen sekundären Endpunkten“ • Hinzunahme der BMD in der Wirbelsäule zu den sekundären Zielkriterien und als

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		sekundären Schlüsselendpunkt • Hinzunahme von Proteinurie als sekundären Schlüsselendpunkt • Entfernung von „Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA <200 Kopien/mL zu Woche 48 und 96“ definiert durch den Snapshot-Algorithmus aus den sekundären Endpunkten • Aktualisierung der statistischen Analyse-Methoden um die Power zu erhöhen und Hinzunahme von Imputationsmethoden • Aktualisierung des Sicherheitsanalyseteils und Ergänzung von therapiebedingter Proteinurie sowie retinolbindendem Protein und Beta-2-Mikroglobulin zu dem Kreatinin-Quotient • Aktualisierung der statistischen Test Prozeduren Nachtrag 2.0 Frankreich, 27. Juni 2013: Aktualisierung des Abschnitts zum Umgang mit potentieller Nephrotoxizität Verwaltungsschreiben 1, 26. Juni 2013: Empfehlungen für die Handhabung von Uveitis posterior Nachtrag 1.0 Portugal, 13. Juni 2013: Aktualisierung der Einschlusskriterien, um vorherigen Gebrauch jeglicher antiretroviralen Behandlung auszuschließen Nachtrag 1.0 Frankreich, 13. Juni 2013: • Aktualisierung der Einschlusskriterien zur Voraussetzung einer $eGFR_{CG} \geq 70$ mL/min • Aktualisierung der Einschlusskriterien zum Ausschluss des vorherigen Gebrauchs jeglicher antiretroviralen Behandlung Nachtrag 1.0 Schweden, 6. Mai 2013: Aktualisierung der Einschlusskriterien zur Voraussetzung von $eGFR_{CG} \geq 70$ mL/min Nachtrag 1.0 Großbritannien (UK), 6. Februar 2013: Klarstellung des Studienendes; nachdem der letzte aufgenommene Patient die 30 Tage Follow-Up-Visite nach der Entblindungs-Visite abgeschlossen hat, es sei denn die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		klinische Entwicklung von EVG/COBI/FTC/TAF wird gestoppt Nachtrag 1.0 Kanada, 6. Februar 2013: Aktualisierung der Anforderungen an die Verhütungsmethoden
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start der Studie eingeholt werden musste • Plasma HIV-1-RNA Level ≥1.000 Kopien/mL zum Screening • Kein vorheriger Gebrauch jeglicher zugelassener oder investigativer antiretroviraler Medikamente zu irgendeiner Zeit, mit Ausnahme einer PrEP oder PEP bis zu 6 Monate vor Studienbeginn. Länderspezifische Regelungen für Frankreich und Portugal (siehe Kapitel 7.2 im Protokoll bzw. 3b „Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung“) • Genotypischer Resistenztest zum Screening musste Sensitivität auf EVG, FTC und TDF gezeigt haben. Länderspezifische Regelung für Thailand (siehe Kapitel 7.2 im Protokoll) • Normales EKG; anderenfalls musste der Prüfarzt bestätigen, dass die Abweichung nicht klinisch relevant ist • Adäquate Nierenfunktion: $eGFR_{CG}$ ≥50 mL/min. Länderspezifische Regelung für Schweden und Frankreich (siehe Kapitel 7.2 im Protokoll bzw. 3b „Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung“) • Lebertransaminasen (AST und ALT ≤5 x ULN) • Gesamt-Bilirubin ≤1,5 mg/dL oder normales direktes Bilirubin • Adäquate hämatologische Funktion (absolute Zahl neutrophiler Granulozyten ≥1.000/mm^3; Thrombozyten ≥50.000/mm^3; Hämoglobin ≥8,5 g/dL • Serum-Amylase ≤5 x ULN (Patienten mit Serum-Amylase >5 x ULN blieben geeignet falls Serumlipase ≤5 x ULN war)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Gebärfähige Frauen stimmten zu, ab dem Screening für die Dauer der Studienbehandlung und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung hochwirksame Verhütungsmethoden zu verwenden oder sind nicht-heterosexuell aktiv oder sexuell abstinent. o Patientinnen, die hormonelle Verhütungsmethoden nutzten, müssen diese Methode für mindestens 3 Monate vor Studienbehandlung verwendet haben o Patientinnen, die vor ≥12 Monaten aufgehört haben zu menstruieren, die aber keine nachgewiesene ovarielle Hormoninsuffizienz aufwiesen, mussten beim Screening einen Serum- FSH-Spiegel innerhalb des postmenopausalen Bereichs, basierend auf den Referenzwerten des zentralen Labors, aufweisen • Männliche Patienten stimmten zu, eine hochwirksame Verhütungsmethode zu verwenden oder sind nicht-heterosexuell aktiv oder sexuelle abstinent ab dem Screening für die Dauer der Studienbehandlung und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung • Alter ≥18 Jahre <u>Ausschlusskriterien:</u> • Diagnose einer neuen AIDS-definierenden Erkrankung innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening • Hepatitis-B-Oberflächenantigen positiv • Hepatitis-C-Antikörper positiv • Dekompensierten Zirrhose (d. h. Aszites, Enzephalopathie, etc.) • Stillende Frauen • Positiver Serum-Schwangerschaftstest (gebärfähige Frauen) • Implantierter Defibrillator oder Schrittmacher • Aktueller Alkohol- oder Substanzgebrauch, der nach Meinung des Prüfarztes die Studien-Compliance des Patienten potenziell beeinträchtigt • Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre (vor dem Screening) oder bestehende Malignität außer kutanes KS, Basalzellkarzinom oder reseziertes, nicht-invasives kutanes

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
Plattenepithelkarzinom. Patienten mit kutanem KS waren geeignet, durften allerdings innerhalb 30 Tage vor Baseline keine systemische Therapie für KS erhalten, und es durfte auch nicht erwartet werden dass sie eine systemische Therapie während der Studie benötigen

Aktive, ernste Infektionen (andere als HIV-1-Infektion), die parenterale antibiotische oder antimykotische Therapien innerhalb 30 Tage vor Baseline erfordern
Jegliche andere klinische Umstände oder vorherige Therapie, die den Patienten nach Meinung des Prüfarztes ungeeignet für die Studie oder unfähig gemacht hätten, die Dosierungsanforderungen einzuhalten
Teilnahme in einer anderen klinischen Studie ohne vorheriges Einverständnis des Sponsors war während der Teilnahme an dieser Studie verboten
Erhalt einer andauernden Therapie mit einem der folgenden Medikamente, einschließlich der Medikamente, die nicht zusammen mit EVG, COBI, FTC, TDF (siehe jeweilige Fachinformation) und TAF (siehe Prüfarztinformation) eingenommen werden sollten; oder Patienten mit bekannten Allergien gegen Inhaltsstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF und EVG/COBI/FTC/TDF

<table>
<tr><th>Medikamentenklasse</th><th>Verbotene Wirkstoffe[a]</th></tr>
<tr><td>Alpha-adrenerge Rezeptor-Antagonisten</td><td>Alfuzosin</td></tr>
<tr><td>Analeptika</td><td>Modafinil</td></tr>
<tr><td>Antibiotika</td><td>Telithromycin</td></tr>
<tr><td>Antikonvulsiva</td><td>Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin</td></tr>
<tr><td>Antimykotika</td><td>Voriconazol</td></tr>
<tr><td>Antihistaminika</td><td>Astemizol, Terfenadin</td></tr>
<tr><td>Mittel gegen Mykobakterien</td><td>Rifampin, Rifapentin, Rifabutin</td></tr>
<tr><td>Kalziumkanalblocker</td><td>Bepridil</td></tr>
<tr><td>Ergotaminderivate</td><td>Ergotamin, Ergonovin
Dihydroergotamin</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>Methylergonovin
Ergometrin</td></tr>
<tr><td>Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen</td><td>Cisaprid</td></tr>
<tr><td>Herbale / Natürliche Nahrungsergänzung</td><td>Johanniskraut, Echinacea</td></tr>
<tr><td>HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren</td><td>Simvastatin, Lovastatin, Cerivastatin</td></tr>
<tr><td>Neuroleptika</td><td>Pimozid</td></tr>
<tr><td>Sedativa/ Hypnotika</td><td>Midazolam, Triazolam</td></tr>
<tr><td>Systemische Kortikosteroide mit Ausnahme vom kurzfristigen Gebrauch (≤1 Woche) von Prednison als Steroid-Burst</td><td>Alle Agenten, einschließlich Dexamethason</td></tr>
<tr><td colspan="2">[a] Einnahme jeglicher der genannten Medikamente wurde mindestens 30 Tage vor der Baseline Visite und für die Dauer der Studie abgebrochen</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>4b</td><td>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</td><td>121 Studienzentren in 10 Ländern; USA (82), Großbritannien (10), Frankreich (9), Kanada (5), Italien (4), Portugal (4), Mexiko (2), Niederlande (2), Schweden (2) und Dominikanische Republik (1)</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td><u>EVG/COBI/FTC/TAF-Gruppe</u>:
EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) + Placebo einmal täglich oral mit Nahrung, zu ungefähr der gleichen Tageszeit

<u>EVG/COBI/FTC/TDF-Gruppe</u>:
EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/245 mg) + Placebo einmal täglich oral mit Nahrung, zu ungefähr der gleichen Tageszeit

Nach der Entblindung bei dem finalen Studienbesuch in Woche 96 erhalten die Patienten die Möglichkeit an einer offenen Roll-over Studie teilzunehmen und weiterhin EVG/COBI/FTC/TAF zu erhalten</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>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</td><td><u>Primäres Zielkriterium</u>:
Bewertung der Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF anhand des Erreichens von HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Woche 48 Sekundäre Zielkriterien: • Bestimmung der Sicherheit der beiden Studienbehandlungen mittels prozentualer Veränderung des Baseline-Wertes der BMD in Hüfte und Wirbelsäule zu Woche 48 • Bestimmung der Sicherheit der beiden Studienbehandlungen mittels Veränderung des Serum-Kreatinin Baseline-Wertes zu Woche 48 • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Studienbehandlungen nach 48 Wochen • Bewertung der Wirksamkeit, Dauerhaftigkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Studienbehandlungen nach 96 Wochen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	• Umbenennung von „sekundären Endpunkten“ zu „sekundären Schlüsselendpunkten“ und „tertiären Endpunkten“ zu „anderen sekundären Endpunkten“ • Hinzunahme von Wirbelsäulen BMD zu den sekundären Zielkriterien und als sekundären Schlüsselendpunkt • Hinzunahme von Proteinurie als sekundärem Schlüsselendpunkt • Entfernung von „Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <200 Kopien/mL zu Woche 48 und 96“ definiert durch den Snapshot-Algorithmus aus den sekundären Endpunkten • Aktualisierung der statistischen Analyse-Methoden um die Power zu erhöhen und Hinzunahme von Imputationsmethoden • Aktualisierung der statistischen Test-Prozeduren Das gesamte Alpha-Niveau für die Evaluierungen der vier wichtigsten Sicherheitsendpunkt, änderte sich von 0,05, wie im Protokoll spezifiziert zu 0,04998.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Gesamtzahl von 840 Patienten wurde im Verhältnis von 1:1 den beiden Behandlungsgruppen zugewiesen, um mit einer Power von mindestens 95%, eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 12% hinsichtlich der Differenz der Responseraten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(HIV-1-RNA <50 Kopien/mL gemäß dem FDA Snapshot-Algorithmus) zu Woche 48 zwischen den beiden Behandlungsgruppen, zu zeigen. Es wurde angenommen, dass beide Behandlungsgruppen eine Responserate von 0,85 (basierend auf Studie GS-US-292-0102), eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,12 und ein 1-seitiges 0,025-Signifikanzlevel hatten. Die Fallzahl von 420 in jeder Gruppe lieferte eine Power von 98% um eine 1% geringere Erhöhung der BMD der Hüfte und Wirbelsäule in Woche 48 bei der Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF, zu zeigen. Es wurde angenommen, dass die SD für die prozentuale Veränderung der BMD 3,5% war (basierend auf Studie GS-99-903) bei der Durchführung eines 2-seitigen T-Tests mit 0,5-Signifikanzlevel. Die Fallzahl von 420 in jeder Gruppe lieferte eine Power von 93% um eine 0,03 mg/dL geringere Erhöhung des Serum-Kreatinins in Woche 48 bei der Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF, zu zeigen. Es wurde angenommen, dass die SD für eine Veränderung des Serum-Kreatinins von dem Baseline-Wert 0,12 mg/dL war (basierend auf Studie GS-US-292-0102) bei der Durchführung eines 2-seitiges T-Tests mit 0,5-Signifikanzlevel.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es erfolgten zwei Zwischenanalysen durch ein unabhängiges Daten-Monitoring Komitee. Die erste Zwischenanalyse erfolgte, nachdem die ersten 420 Patienten den Studienbesuch in Woche 12 abschlossen oder die Studienbehandlung abgebrochen haben. Die zweite Zwischenanalyse erfolgte, nachdem der letzte Patient den Studienbesuch in Woche 24 abgeschlossen oder die Studienbehandlung abgebrochen hat. Bei den Zwischenanalysen wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und der Studienfortschritt untersucht. Es wurde keine formale Stoppregel für die Sicherheit verwendet, jedoch wurde klinisch geprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen Studienbehandlung und Art, Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Ereignisse und einem vorzeitigen Studienabbruch gab. Es ist nicht beabsichtigt, die Studie vorzeitig

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zu stoppen. Für die beiden Zwischenanalysen wurde ein Alpha Bestrafung von 0,00001 verwendet, deshalb ergibt sich für den primären Endpunkt ein Alpha Level von 0,04998.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS/ IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Block-Randomisierung (Blockgröße 4) erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 und wurde stratifiziert nach: • HIV-1-RNA (≤100.000 Kopien/mL, >100.000 Kopien/mL zu ≤400.000 Kopien/mL, oder >400.000 Kopien/mL) • CD4-Zellzahl (<50 Zellen/µL, 50-199 Zellen/µL, oder ≥200 Zellen/µL) • Region (USA, nicht USA) beim Screening
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	Zuteilung einer individuellen Patientennummer nach der Einwilligungserklärung. Anschließend Zuteilung per IVRS/ IWRS.
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?	IVRS/IWRS durch Bracket (USA)
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) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Double-dummy-Design Keine beabsichtigte Ähnlichkeit der Interventionen. Um die Verblindung zu gewährleisten wurde in jeder Gruppe eine aktive (EVG/COBI/FTC/TAF oder EVG/COBI/FTC/TDF) und eine Placebo-Tablette gegeben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Populationen** Randomisiertes Analyse-Set Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden ITT-Set

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen); die Analyse erfolgte entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe <u>Per Protokoll Set</u> Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keine schweren Protokollverletzungen begangen haben; Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation <u>Safety-Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Sicherheits-Analysen); Daten wurden bis 30 Tage nach Medikamenten Einnahme gesammelt; Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der ersten tatsächlich erhaltenen Medikation <u>Hüft-DXA-Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Hüft-BMD-Wert zu Baseline haben <u>Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-BMD-Wert zu Baseline haben <u>PK Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und für die mindestens eine Konzentrationsbeobachtung eines Analyten (EVG, COBI, FTC ,TDF, TAF) vorliegt <u>Periphere mononukleäre Blutzellen PK Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und für die der steady-state PK Parameter AUC_{tau} des Tenofovir-Diphosphat-Analyten vorliegt **Fehlende Werte** In der Regel werden fehlende Werte nicht imputiert, sofern nicht anders angegeben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wirksamkeitsanalyse Primäre Analyse basierend auf dem ITT-Set, sekundäre Analyse basierend auf dem Per Protokoll-Set <u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL in Woche 48, definiert durch den Snapshot-Algorithmus Analysefenster für Woche 48: Tag 294 bis inklusive Tag 377 Snapshot-Algorithmus: • Virologisches Ansprechen: Patienten deren letzter verfügbarer HIV-1-RNA Wert <50 Kopien/mL im Woche 48-Analysefenster während der randomisierten Behandlung lag • Virologisches Versagen: Patienten deren letzter verfügbarer HIV-1-RNA Wert ≥50 Kopien/mL im Woche 48-Analysefenster während der randomisierten Behandlung lag; oder die keinen HIV-1-RNA-Wert im Woche 48-Analysefenster während der Behandlung hatten, aufgrund: o Therapieabbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit o Therapieabbruch aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse, Tod oder fehlende Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während Behandlung war ≥50 Kopien/mL • Keine virologischen Daten im Woche 48-Analysefenster: Patienten die keine HIV-1-RNA-Werte während Behandlung im Woche 48-Analysefenster hatten, aufgrund: o Studienbehandlung wurde aufgrund unerwünschtes Ereignis oder Tod abgebrochen (unabhängig vom letzten HIV-1-RNA-Wert) o Therapieabbruch aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse, Tod und fehlende Wirksamkeit (zum Beispiel Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up, umgezogen) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während Behandlung war <50 Kopien/mL o Fehlende Werte im Analysefenster, aber in Studie verbleibend

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfen auf Nichtunterlegenheit zur 12% Grenze mittels konventionellem 95%-KI-Ansatz. Bei jeder Zwischenanalyse (Woche 12 und Woche 24) wurde eine Alpha von 0,00001 verwendet, also ergibt sich für den zweiseitigen Test der primären Analyse in Woche 48 ein Signifikanzniveau von 0,4998 (entsprechendes 95,002% KI). Bei Eintreten der Nichtunterlegenheit wurde anschließend auf Überlegenheit getestet. Die mit Baseline-Strata (HIV-1-RNA Level: ≤100.000 oder >100.000 Kopien/mL und Region: USA oder nicht USA) gewichtete Differenz in den Ansprechraten (und 95,002%-KI) wurde mittels Stratum-adjustiertem Mantel-Haenszel Schätzer berechnet. • Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkt mit dem Per Protokoll-Set • Sensitivitätsanalyse mit dem ITT stratifiziert nach Region <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Die Analyse wurde mit der ITT-Population durchgeführt. • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <20 Kopien/mL zu Woche 48 und 96, definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 96, definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Veränderung der CD4-Zellzahl von Baseline zu Woche 48 und 96 deskriptiv bzw. mittels ANOVA. Außerdem erfolgte eine Analyse mit dem Per Protokoll-Set und eine Analyse mit der ITT-Population und der LOCF-Imputation von fehlenden Daten • Virologisches Versagen (Pure virologic failure) mit HIV-1-RNA Schnitt bei 50 Kopien/mL zu Woche 48 und 96 • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48 und 96, definiert durch zwei unterschiedliche Imputations-methoden (mittels M=F und M=E Methoden.) • Veränderung der $\log_{10}$ HIV-1-RNA Kopien/mL zu Woche 48 und 96 deskriptiv bzw. mittels ANOVA • Prozentuale Veränderung der CD4-Zellzahl von Baseline zu Woche 48 und 96

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheitsanalyse: • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Tode • Vier Schlüsselsicherheitsendpunkte: o Prozentuale Veränderung des Baseline-Wertes der BMD in Hüfte und Wirbelsäule zu Woche 48 deskriptiv bzw. mittels ANOVA. Die Analyse basiert auf den beiden DXA-Analyse-Sets und es wurde die LOCF-Imputationsmethode für fehlende Werte verwendet o Veränderung des Baseline-Serum-Kreatinin zu Woche 48 deskriptiv bzw. mittels ANOVA und ANCOVA. Es wurde die LOCF-Imputationsmethode für fehlende Werte verwendet o Behandlungsbedingte Proteinurie bestimmt durch eine Urinanalyse zu Woche 48, analysiert durch eine ANCOVA **Demografie und Baseline Charakteristika**: Darstellung von • Stichprobengröße • Mittelwert • Standardabweichung • Median • 1. Quartil • 3. Quartil • Minimum • Maximum für kontinuierliche Daten, und Anzahl und Prozent für kategoriale Daten. Für kategoriale Daten wurde zum Vergleich der Behandlungsgruppen ein Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet. Bei kontinuierlichen Daten wurde dazu ein 2-seitiger Wilcoxon Rangsummen Test verwendet. **Resistenzanalyse**: Genotypische Resistenzen zu Woche 48 **Dauer der Medikamenten-Einnahme**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Allgemein: Deskriptive Beschreibung. • Zeit bis zum vorzeitigen Studienabbruch: Kaplan-Meier Analyse • Unterschiede in Dauer der Medikamenten-Einnahme (stratifiziert nach Baseline HIV-1-RNA Level): Log-Rank Test **Patient-Reported Outcomes:** • Health Utilization Assessment ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten • EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt wurden Subgruppenanalysen basierend auf dem ITT-Set berechnet. Stratifiziert wurde dabei nach: • Alter (</≥40 Jahre) • Rasse (weiß/nicht-weiß) • Baseline HIV-1-RNA (≤/>100.000 Kopien/mL) • Baseline CD4-Zellzahl (≤/>350 Zellen/µL) • Region (USA/nicht USA) • Adhärenz zur Studienmedikation (</≥95%) Alle Subgruppenanalysen wurden mittels Snapshot-Algorithmus berechnet und bezüglich HIV-1-RNA Level (≤/>100.000 Kopien/mL) adjustiert (falls dies nicht der die Subgruppen-definierende Faktor war). Es wurden prozentuale Unterschiede basierend auf den adjustierten Mantel-Haenszel-Anteilen berechnet, sowie jeweils eine logistische Regression mit Baseline HIV-1-RNA Level, Subgruppen-Faktor, Behandlung und Interaktion zwischen dem Subgruppen-Faktor und der Behandlung. Die Homogenität des Behandlungseffektes in den Subgruppen wurde mittels Wald-Test bewertet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention	EVG/COBI/FTC/TAF-Gruppe: a) 435 b) 431 c) 431

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	EVG/COBI/FTC/TDF-Gruppe: a) 437 b) 435 c) 435
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart unten
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 12. März 2013 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 19. September 2014 Studiendauer 96 Wochen Datenschnitt nach 48 Wochen Behandlung
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch

[a] nach CONSORT 2010.

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, ALT=Alanin-Aminotransferase, ANCOVA=Analysis of Covariance, ANOVA=Analysis of Variance, AST=Aspartat-Aminotransferase, BMD=Knochendichte, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (Kreatinin-Clearance), EKG=Elektrokardiogramm, EQ-5D=EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, EVG=Elvitegravir, FDA=Food and Drug Administration, FSH=Follikelstimulierendes Hormon, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, HMG-CoA=3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A, ITT=Intention-to-treat, IVRS/ IWRS=Interaktives Sprach-/Webdialogsystem, KI=Konfidenzintervall, KS=Kaposi-Sarkom, LOCF=Last Observation Carried Forward, PEP=Postexpositionsprophylaxe, PK=Pharmakokinetik, PrEP=Präexpositionsprophylaxe, RNA=Ribonukleinsäure, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs

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

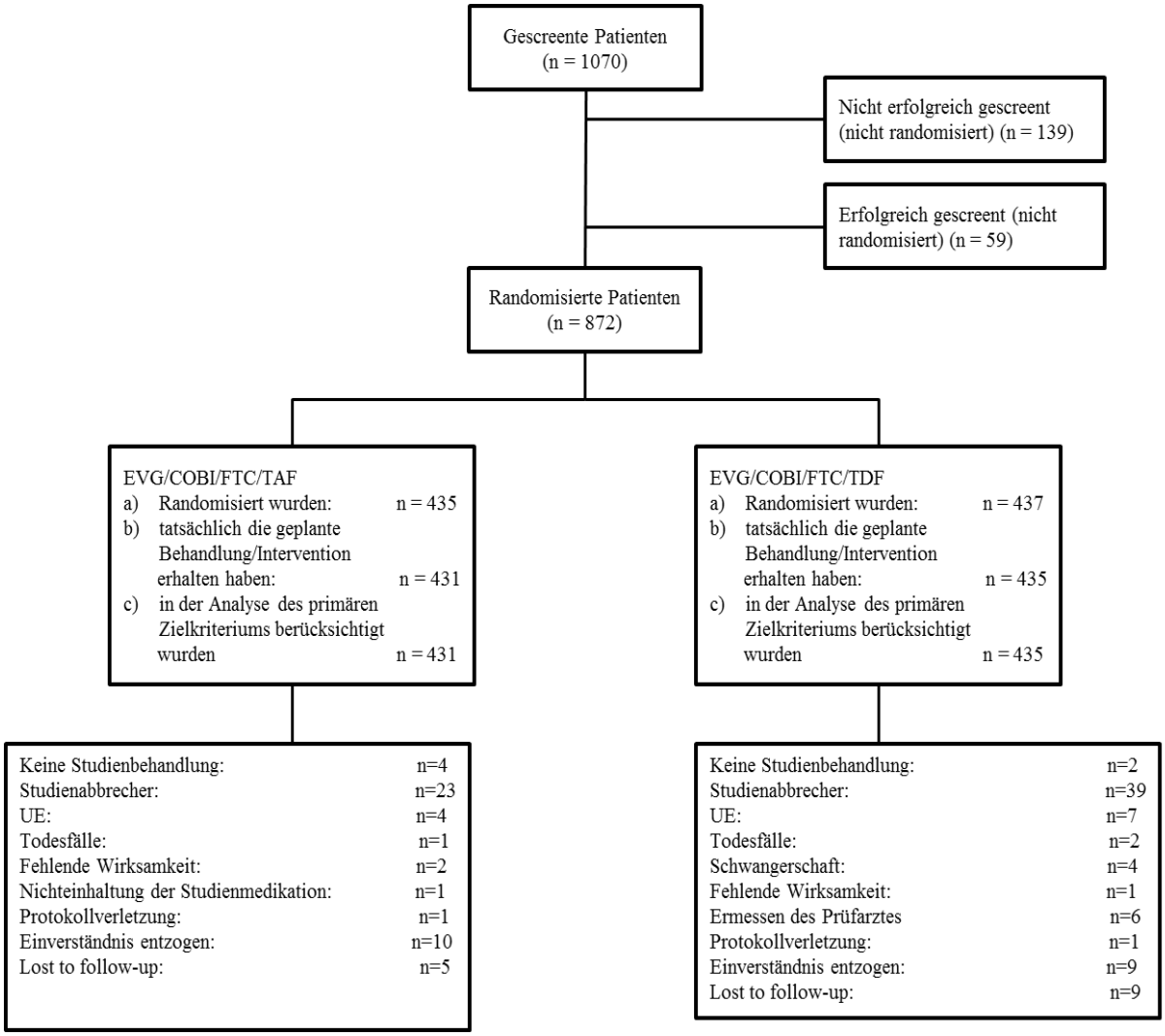


Abbildung 199: Flow-Chart der Studie GS-US-292-0111

Tabelle 4-268 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-292-0112

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Titel und Zusammenfassung**	
1	Titel Zusammenfassung	Einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase-III zur Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von EVG/COBI/FTC/TAF bei HIV-1-infizierten Patienten mit einer stabilen Nierenfunktion mit leichter bis moderater Einschränkung (Patienten mit Kreatinin-Clearance, gemessen mit der Cockcroft-Gault Formel ($eGFR_{CG}$) von 30 bis einschließlich 69 mL/min) Der Studiensponsor ist Gilead Sciences.
	Einleitung	
2	Hintergrund	Eine HIV-1-Infektion ist eine lebensbedrohliche und schwere Erkrankung mit etwa 35 Millionen Infizierten weltweit. Die Standardtherapie von HIV-1-Infektionen besteht aus der Kombination verschiedener antiretroviraler Substanzen mit dem Ziel der Unterdrückung der Virusreplikation. Der Behandlungserfolg (bzw. die Morbidität und Mortalität) einer antiretroviralen Behandlung von HIV-1-Infizierten ist stark von der nicht AIDS bedingten Komorbidität (z. B. Nieren-, Leber und Herzerkrankungen) abhängig. Es wurde festgestellt, dass sich altersbedingte Komorbiditäten wie Knochen- und Nierenerkrankungen bei HIV-1-Infizierten im Vergleich zu nicht HIV-1-Infizierten, früher manifestieren; außerdem besteht aufgrund diverser Ursachen ein erhöhtes Risiko für HIV-1-Infizierte an akuten und chronischen Nierenleiden zu erkranken. Eine ART ohne die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei $eGFR_{CG}$ <50 Kopien/mL, wäre von großem Nutzen für die Patientenpopulation mit einer stabilen Nierenfunktion mit leichter bis moderater Einschränkung. Die Studie GS-US-292-0112 ist eine laufende Phase-III-Studie zur Evaluation des Einflusses von EVG/COBI/FTC/TAF auf Nierenfunktionsparameter sowie die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit bei HIV-1-infizierten Patienten mit einer stabilen Nierenfunktion mit leichter bis moderater Einschränkung und Festlegung einer angemessenen Dosierung für diese Patientenpopulation.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Methoden	
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<u>Diagnose und Kriterien für den Einschluss in die Studie</u> Es wurden erwachsene HIV-1-infizierte Patienten mit einer stabilen Nierenfunktion mit leichter bis moderater Einschränkung in 70 Studienzentren in 9 Ländern rekrutiert. Studienzentren in den USA (51), in Thailand (4), in Großbritannien (4), in Australien (3), in Spanien (3), in Frankreich (2), in der dominikanischen Republik (1), in Mexiko (1) und in den Niederlanden (1). <u>Einschlusskriterien</u>: Kohorte 1 (Switch): • Keine bekannte Resistenz gegenüber EVG, TDF oder FTC • Plasma HIV-1-RNA <50 Kopien/mL mindestens 6 Monate lang vor dem Screening und <50 Kopien/mL bei der Screening-Visite. Unbestätigte virologische Evaluation von ≥50 Kopien/mL nach zuvor erreichter Virensuppression vor dem Screening war zulässig. • $eGFR_{CG}$ 30-69 mL/min, bei aktuellem Gewicht • Abgeschlossene Visite zu Woche 144 in den Studien GS-US-236-0102 oder GS-US-216-0114 oder abgeschlossene Visite zu Woche 96 der Studien GS-US-264-0110 (nur EFV behandelte Patienten) oder abgeschlossene Visite für den primären Endpunkt der Studien GS-US-236-0104 oder GS-US-216-0105. Eingeschriebene Patienten der Studie GS-US-236-0118 waren zugelassen, falls die Visite zu Woche 96 beendet war. Patienten der Studie GS-US-236-0118, die die Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF oder TDF aufgrund einer Verschlechterung der Nierenfunktion abgebrochen haben, waren nicht zugelassen Kohorte 2 (antiretroviral nicht-vorbehandelt): • Plasma HIV-1-RNA Level ≥1.000 Kopien/mL zum Screening • HIV-1-Genotypischer Resistenztest zum Screening, durch Gilead bereitgestellt, musste Sensitivität auf EVG, FTC und TDF gezeigt haben • Kein vorheriger Gebrauch jeglicher

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zugelassener oder investigativer antiretroviraler Medikamente zu irgendeiner Zeit, mit Ausnahme einer PrEP oder PEP bis zu 6 Monaten vor Studienbeginn • $eGFR_{CG}$ 30-69 mL/min, bei aktuellem Gewicht <u>Alle Kohorten:</u> • Fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start des Studienprozedere eingeholt werden musste • CD4-Zellzahl >50 Zellen/µL • Genotypischer Resistenztest zum Screening musste Sensitivität auf EVG, FTC und TDF gezeigt haben • Stabile Nierenfunktion: Serum-Kreatinin Messungen wurden mindestens einmal durchgeführt (innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening). Differenz der Messung zum Screening Wert muss <25% des Screening-Werts gewesen sein • Bei chronischer stabiler Nierenerkrankung (z. B. Hypertonie, Diabetes), keine Veränderung der Behandlung innerhalb von 3 Monaten vor der Baseline-Visite • Normales EKG; anderenfalls musste der Prüfarzt bestätigen, dass die Abweichung nicht klinisch relevant ist • Lebertransaminasen (AST und ALT ≤5 x ULN) • Gesamt-Bilirubin ≤1,5 mg/dL oder normales direktes Bilirubin (Bei Patienten mit dokumentiertem Gilbert-Syndrom oder Hyperbilirubinämie, aufgrund der Behandlung mit Atazanavir war ein Gesamt-Bilirubin bis zu 5 x ULN erlaubt) • Adäquate hämatologische Funktion (absolute Zahl neutrophiler Granulozyten ≥1.000/mm^3; Thrombozyten ≥50.000/mm^3; Hämoglobin ≥8,5 g/dL) • Serum-Amylase ≤5 x ULN (Patienten mit Serum-Amylase >5 x ULN blieben geeignet falls Serumlipase ≤5 x ULN war) • Gebärfähige Frauen stimmten zu, ab dem Screening für die Dauer der Studienbehandlung und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung hochwirksame Verhütungsmethoden zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		verwenden oder sind nicht-heterosexuell aktiv oder sexuelle abstinent o Patientinnen, die hormonelle Verhütungsmethoden nutzten, müssen diese Methode für mindestens 3 Monate vor Studienbehandlung verwendet haben • Männliche Patienten stimmten zu, eine hochwirksame Verhütungsmethode zu verwenden oder sind nicht-heterosexuell aktiv oder sexuelle abstinent ab dem Screening für die Dauer der Studienbehandlung und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung • Alter ≥18 Jahre <u>Ausschlusskriterien:</u> • Diagnose einer neuen AIDS-definierenden Erkrankung (ausgenommen CD4-Zellzahl und Prozent) innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening, mit folgenden Ausnahmen: bazilläre Angiomatose oder Oropharyngeale Candidose • Hepatitis Antikörper positiv. Patienten die HCV-positiv waren, aber eine negative HCV-RNA nachweisen konnten, waren zugelassen • Hepatitis-B-Oberflächenantigen positiv • Patienten unter HCV-Therapie oder mit erwarteter HCV-Therapie während der Studiendauer • Dekompensierte Zirrhose (d. h. Aszites, Enzephalopathie, etc.) • Schwangere und stillende Frauen • Implantierter Defibrillator oder Schrittmacher • Aktueller Alkohol- oder Substanzgebrauch, der nach Meinung des Prüfarztes die Studien-Compliance des Patienten potenziell beeinträchtigt • Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre (vor dem Screening) oder bestehende Malignität außer kutanes KS, Basalzellkarzinom oder reseziertes, nicht-invasives kutanes Plattenepithelkarzinom. Patienten mit kutanem KS waren geeignet, durften allerdings innerhalb 30 Tage vor Baseline keine systemische Therapie für KS erhalten, und es durfte auch nicht erwartet werden dass sie eine systemische Therapie während der Studie benötigen

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>

Patienten mit Hämodialyse oder anderer Formen der Nierenersatztherapie oder Behandlung einer zugrunde liegenden Nierenerkrankungen (einschließlich Prednisolon und Dexamethason)
Erhalt einer andauernden Therapie mit einem der folgenden Medikamente, einschließlich der Medikamente, die nicht zusammen mit EVG/COBI/FTC/TAF (siehe jeweilige Fachinformation bzw. Prüfarztinformation) eingenommen werden sollten; oder Patienten mit bekannten Allergien gegen Inhaltsstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF

<table>
<tr><th>Medikamentenklasse</th><th>Verbotene Wirkstoffe[a]</th></tr>
<tr><td>Alpha-adrenerge Rezeptor-Antagonisten</td><td>Alfuzosin</td></tr>
<tr><td>Analeptika</td><td>Modafinil</td></tr>
<tr><td>Antibiotika</td><td>Telithromycin</td></tr>
<tr><td>Antikonvulsiva</td><td>Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin</td></tr>
<tr><td>Antimykotika</td><td>Voriconazol</td></tr>
<tr><td>Antihistaminika</td><td>Astemizol, Terfenadin</td></tr>
<tr><td>Mittel gegen Mykobakterien</td><td>Rifampin, Rifapentin, Rifabutin</td></tr>
<tr><td>Kalziumkanalblocker</td><td>Bepridil</td></tr>
<tr><td>Ergotaminderivate</td><td>Ergotamin, Ergonovin
Dihydroergotamin
Methylergonovin
Ergometrin</td></tr>
<tr><td>Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen</td><td>Cisaprid</td></tr>
<tr><td>Herbale / Natürliche Nahrungsergänzung</td><td>Johanniskraut, Echinacea</td></tr>
<tr><td>HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren</td><td>Simvastatin, Lovastatin, Cerivastatin</td></tr>
<tr><td>Neuroleptika</td><td>Pimozid</td></tr>
<tr><td>Sedativa/ Hypnotika</td><td>Midazolam, Triazolam</td></tr>
<tr><td>Systemische Kortikosteroide mit Ausnahme vom</td><td>Alle Agenten, einschließlich</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		kurzfristigen Gebrauch (≤1 Woche) von Prednison als Steroid-Burst: Dexamethason [a] Einnahme jeglicher der genannten Medikamente wurde mindestens 21 Tage vor der Baseline Visite und für die Dauer der Studie abgebrochen • Teilnahme in anderer klinischer Studie innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn • Jegliche andere klinische oder psychologische Umstände oder vorherige Therapie, die den Patienten nach Meinung des Prüfarztes ungeeignet für die Studie oder unfähig gemacht hätten, die Dosierungsanforderungen einzuhalten Der Studienbeginn war der 27. Mai 2013. Der Zeitpunkt der letzten Beobachtung des letzten Patienten für den Studienbericht war der 9. März 2014 <u>Gründe für Studienabbruch</u> • Interkurrente Erkrankungen, die nach dem Urteil des Prüfarzt eine wesentlichen Einfluss auf die Bewertung des klinischen Zustands haben • Inakzeptable Toxizität • Fehlende Wirksamkeit (virologic failure) • Wunsch des Patienten • Non-Compliance des Patienten • Schwangerschaft während der Studie • Abbruch der Studie auf Antrag von Gilead, einer Aufsichtsbehörde oder des Ethikkomitees
	Intervention	<u>Dosis:</u> Kohorte 1 (Switch): 96 wöchige Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) einmal täglich oral mit Nahrung, zu ungefähr der gleichen Tageszeit (morgens) Kohorte 2 (antiretroviral nicht-vorbehandelt): 96 wöchige Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) einmal täglich oral mit Nahrung, zu ungefähr der gleichen Tageszeit (morgens)
5	Ziele	Mit dieser Studie soll bei erwachsenen HIV-1-infizierten Patienten der Einfluss von EVG/COBI/FTC/TAF auf Parameter der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nierenfunktion bei Patienten mit einer stabilen Nierenfunktion mit leichter bis moderater Einschränkung bestimmt, eine angemessene Dosierung von EVG/COBI/FTC/TAF für diese Patientenpopulation festgelegt, sowie die Sicherheit, Verträglichkeit und antivirale Aktivität evaluiert werden.
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	Primäres Zielkriterium: • Einfluss von EVG/COBI/FTC/TAF auf Parameter der Nierenfunktion zu Woche 24 Sekundäre Zielkriterien: • Einfluss von EVG/COBI/FTC/TAF auf Parameter der Nierenfunktion zu Woche 48 und 96 • Beurteilung der Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TAF zu Woche 24, 48 und 96. • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit bei 96 wöchiger Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF
7	Fallzahlbestimmung	Eine Fallzahl von 260 Patienten wurde durch praktische Überlegungen bestimmt und als ausreichend angesehen, um das primäre Studienziel zu bewerten. Eine Fallzahl von 30 Patienten mit auswertbarer und aktueller GFR (gemessen durch Iohexol Clearance ($CL_{iohexol}$)) in jeder Kohorte, lieferte eine Power von mindestens 90% um zu zeigen, dass bei der Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF die Veränderung der aktuellen GFR <20% ist. Für die Berechnung der Power wurde angenommen, dass die Standardabweichung zwischen den Patienten (natürliche logarithmische Skala) für die aktuelle GFR 0,17 mL/min (basierend auf Studie GS-US-216-0121) war und eine klinisch bedeutsame Veränderung der aktuellen GFR war von 80-125%. Zwei 1-seitige Tests wurden bei einem Alpha-Niveau von 0,05 durchgeführt.
8	Zuordnungsmethode	Die Zuteilung war nicht randomisiert und erfolgte per IVRS / IWRS.
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt (offen).
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	Auswertungspopulationen: ITT-Set: Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen und zumindest eine Dosis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		EVG/COBI/FTC/TAF erhalten haben (primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen) Woche 48 Analyse Set: Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen (Studienbeginn bis 15. November 2013) und zumindest eine Dosis EVG/COBI/FTC/TAF erhalten haben (sekundäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen) Safety-Analyse-Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Sicherheits-Analysen) DXA Analyse-Set: Hüft-DXA-Analyse-Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Hüft-BMD-Wert zu Baseline haben Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-BMD-Wert zu Baseline haben PK und PD Analyse-Set: PK Analyse-Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und für die mindestens eine Konzentrationsbeobachtung eines Analyten (EVG/COBI/FTC/TAF) vorliegt PD Analyse-Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und für die zu Baseline und mindestens ein post-Baseline Wert der aktuellen GFR vorliegt ($CL_{Iohexol}$) Periphere mononukleäre Blutzellen Substudien Analyse-Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, an der PK/PD Substudie teilnahmen und für die der steady-state Parameter AUC_{tau} von Tenofovir-Diphosphat vorhanden war Demografie und Baseline Charakteristika: Deskriptive Beschreibung Dauer der Medikamenten-Einnahme: Allgemein: Deskriptive Beschreibung. • Zeit bis zum vorzeitigen Studienabbruch: Kaplan-Meier Analyse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Adhärenz der Studienmedikation Primäre renale Endpunkte: Deskriptive Analyse der Veränderung der Baseline-Werte der folgenden Parameter zu Woche 24 • $eGFR_{CG}$ • eGFR berechnet mittels CKD-EPI serum cystatin C Methode ($eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ cysC}$) • eGFR berechnet als CKD-EPI serum creatine Methode ($eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatine}$) Sekundäre renale Endpunkte: • aktuelle GFR für Patienten der PK/PD Substudie direkt bestimmt durch $CL_{Iohexol}$ • Serum Kreatin (mg/dL) • Serum Cystatin C (mg/dL) • Serumphosphat (mg/dL) • Proteinurie • Verhältnis von Urin retinolbindendes Protein zu Kreatin und Verhältnis von beta-2-microglobulin zu Kreatin • Andere Biomarker (wie z. B. Urin-Kreatin) **Wirksamkeitsanalyse** Primärer Endpunkt: Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 24, definiert durch den Snapshot-Algorithmus (FDA Snapshot-Algorithmus). Analysefenster für Woche 24: Tag 140 bis inklusive Tag 209 Snapshot-Algorithmus: • Virologisches Ansprechen: Patienten deren letzter verfügbarer HIV-1-RNA Wert <50 Kopien/mL im Woche 24-Analysefenster während der Behandlung lag • Virologisches Versagen: Patienten deren letzter verfügbarer HIV-1-RNA Wert ≥50 Kopien/mL im Woche 24-Analysefenster während der Behandlung lag; oder die keinen HIV-1-RNA-Wert im Woche 24-Analysefenster während der Behandlung hatten, aufgrund: o Therapieabbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit o Therapieabbruch aus anderen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gründen als unerwünschte Ereignisse, Tod oder fehlende Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während Behandlung war ≥50 Kopien/mL • Keine virologischen Daten im Woche 24-Analysefenster: Patienten die keine HIV-1-RNA-Werte während Behandlung im Woche 24-Analysefenster hatten, aufgrund: o Studienbehandlung wurde aufgrund unerwünschtes Ereignis oder Tod abgebrochen (unabhängig vom letzten HIV-1-RNA-Wert) o Behandlungsabbruch aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse, Tod und fehlende Wirksamkeit (zum Beispiel Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up, umgezogen) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während Behandlung war <50 Kopien/mL o Fehlende Werte im Analysefenster, aber in Studie verbleibend Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit virologischem Ansprechen, virologischem Versagen, und die Gründe für keine virologischen Daten in Woche 24 wurden für die beiden Kohorten dargestellt. Die 95%-KI für virologisches Ansprechen für jede Kohorte wurde mit dem exakten Verfahren berechnet. <u>Sekundäre Endpunkte</u>: • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <20 Kopien/mL zu Woche 24, Woche 48 und Woche 96, definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 24, Woche 48 und Woche 96, definiert durch den Snapshot-Algorithmus. • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 24, Woche 48 und Woche 96 (Imputationsmethode: Missing=Failure und Missing=Excluded) Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit virologischem Ansprechen, virologischem Versagen, und die Gründe für keine virologischen Daten in Woche 48 (Analysefenster: Tag 294 bis inklusive Tag 377) wurden für die beiden Kohorten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		dargestellt. Die 95%-KI für virologisches Ansprechen für jede Kohorte wurde mit dem exakten Verfahren berechnet. Zusätzliche Wirksamkeitsendpunkte: Veränderung CD4-Zellzahl und Prozentzahl Analyse der PK Deskriptive Analyse und noncompartimental Methoden Analyse der Sicherheit: • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Todesfälle Analyse der Sicherheit – Knochen: • Prozentuale Veränderung des Baseline-Wertes der BMD in Hüfte und Wirbelsäule • Knochen-Serum-Biomarker (z. B. N-Telopeptide, C-Telopeptide) • Fraktur-Wahrscheinlichkeit • Frakturen Patient-Reported Outcomes: • Health Utilization Assessment ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten Fehlende Daten: Generell wurden keine Imputations-Methoden verwendet, falls nicht anders spezifiziert. Zwischenanalyse: Eine Zwischenanalyse erfolgte durch ein unabhängiges Daten-Monitoring Komitee nachdem die ersten 50 Patienten der Kohorte 1den Studienbesuch in Woche 12 haben. Verwendete Statistik-Programme: SAS (Version 9.2.3), WinNonlin (Version 6.3), FRAX

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Resultate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle	Screened Kohorte 1 und Kohorte 2: n=380 Kohorte 1: Eingeschrieben: n=246 Eingeschrieben und behandelt: n=242 Studienabbruch: n=16 Kohorte 2: Eingeschrieben: n=6 Eingeschrieben und behandelt: n=6 Studienabbruch: n=0
13	Aufnahme / Rekrutierung	Screening erster Patient: 27. März 2013 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 9. September 2014 Datenschnitt dieses Zwischenberichtes: 48 Wochen Behandlungsdauer: 96 Wochen Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage

[a] TREND Statement www.cdc.gov/trendstatement

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, ALT=Alanin-Aminotransferase, ART=Antiretrovirale Therapie, AST=Aspartat-Aminotransferase, BMD=Knochendichte, CD4=Cluster of Differentiation 4, CKD-EPI=Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, COBI=Cobicistat, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, EVG=Elvitegravir, EFV=Efavirenz, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (Kreatinin-Clearance), EKG=Elektrokardiogramm, FDA=Food and Drug Administration, FTC=Emtricitabin, HCV=Hepatitis-C-Virus, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, HMG-CoA=3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A, ITT=Intention-to-treat, IVRS/ IWRS=Interaktives Sprach-/ Webdialogsystem, KI=Konfidenzintervall, KS=Kaposi-Sarkom, PD=Pharmakodynamik, PEP=Postexpositionsprophylaxe, PK=Pharmakokinetik, PrEP=Präexpositionsprophylaxe, RNA=Ribonukleinsäure, TAF=Tenofoviralafenamid, ULN=Obergrenze des Normbereichs

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

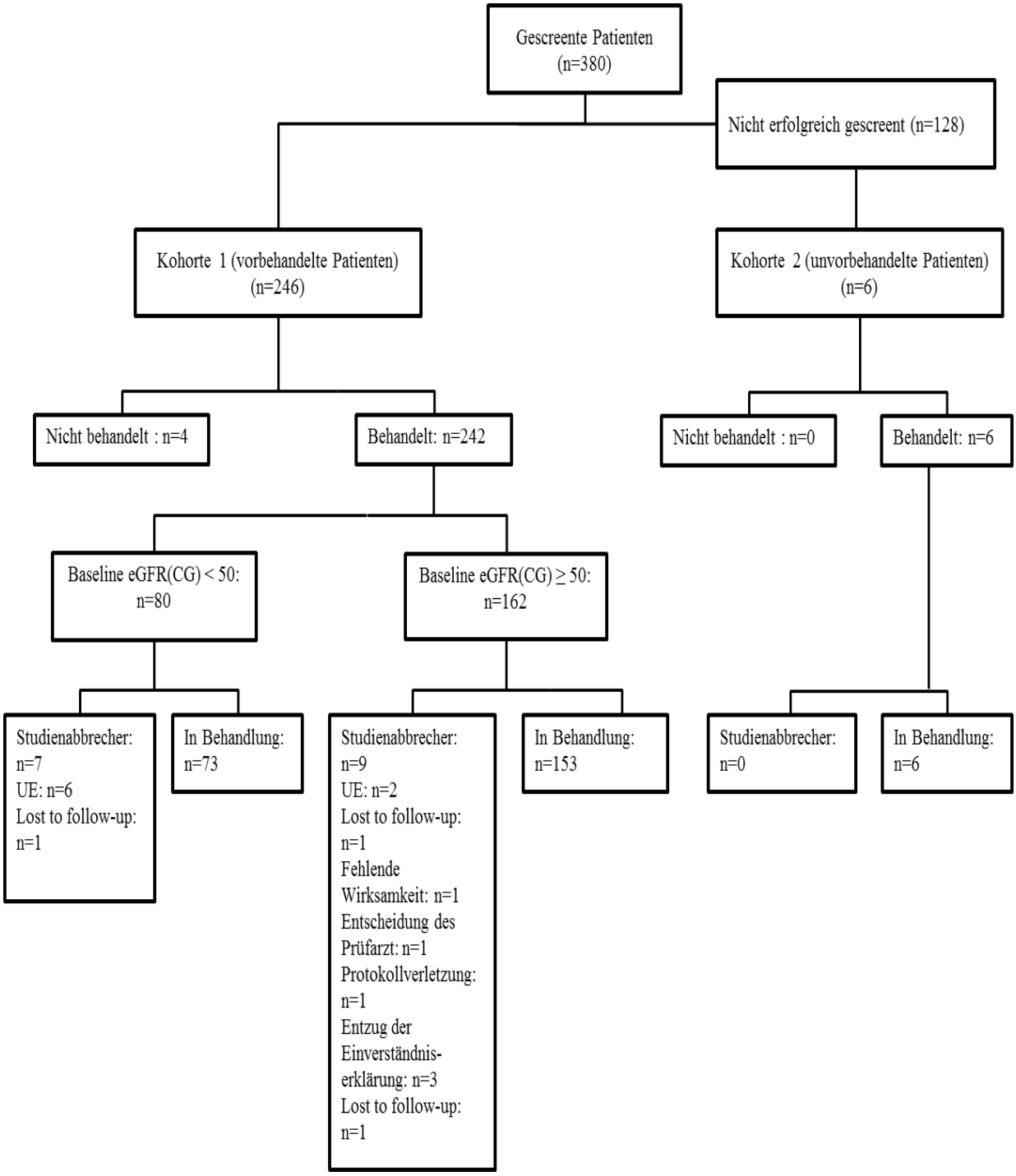


Abbildung 200: Flow-Chart der Studie GS-US-292-0112

Tabelle 4-269 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-236-0102

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit einer EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-III, doppel-blind, multizentrisch, randomisiert, aktiv-kontrolliert, parallel; Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderung (8. April 2010): Update der statistischen Zielkriterien, Endpunkte und Methoden, basierend auf Feedback der US FDA, die forderte, dass der primäre Wirksamkeits-Endpunkt HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48, basierend auf dem Snapshot-Algorithmus, ist. Verwaltungsschreiben (27. Mai 2011): Überarbeitung des Reviews von Kategorie C Ereignissen: Ereignisse werden vom medizinischen Personal von Gilead statt von einem Clinical Endpoints Committee, bestehend aus Prüfärzten, gereviewed
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start des Studienprozedere eingeholt werden musste • Plasma HIV-1-RNA Level ≥5000 Kopien/mL • Kein vorheriger Gebrauch jeglicher zugelassener oder investigativer antiretroviraler Medikamente zu irgendeiner Zeit • Genotypischer Resistenztest zum Screening, durch Gilead bereitgestellt, musste Sensitivität auf FTC, TDF und EFV gezeigt haben • Normales EKG; anderenfalls musste der Prüfarzt bestätigen, dass die Abweichung nicht klinisch relevant ist • Adäquate Nierenfunktion: $eGFR_{CG}$ ≥70 mL/min: Männer: eGFR (mL/min) =

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		$\frac{(140\text{-Alter in Jahren})\cdot(\text{Gewicht in Kilo})}{72\cdot(\text{Serum Kreatinin in mg/dL})}$ Frauen: eGFR(mL/min) = $\frac{(140\text{-Alter in Jahren})\cdot(\text{Gewicht in Kilo})}{72\cdot(\text{Serum Kreatinin in mg/dL})}\cdot 0{,}85$ • Lebertransaminasen (AST und ALT ≤5 x ULN) • Gesamt-Bilirubin ≤1,5 mg/dL oder normales direktes Bilirubin • Adäquate hämatologische Funktion (absolute Zahl neutrophiler Granulozyten ≥1.000/mm^3; Thrombozyten ≥50.000/mm^3; Hämoglobin ≥8,5 g/dL • Serum-Amylase ≤5 x ULN (Patienten mit Serum-Amylase >5 x ULN blieben geeignet falls Serumlipase ≤5 x ULN war) • Gebärfähige Frauen stimmten zu, ab dem Screening für die Dauer der Studienbehandlung und für 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung hochwirksame Verhütungsmethoden (2 separate Formen der Verhütung, von denen eine wirksame Barriere-Methode war, nicht-heterosexuell aktiv, sexuelle Abstinenz oder vasektomierter Partner) einzunehmen o Patientinnen, die hormonelle Verhütungsmethoden nutzten, müssen diese Methode für mindestens 3 Monate vor Studienbehandlung verwendet haben o Patientinnen, die vor ≥12 Monaten aufgehört haben zu menstruieren, die aber keine nachgewiesene ovarielle Hormoninsuffizienz aufwiesen, mussten beim Screening einen Serum-FSH-Spiegel innerhalb des postmenopausalen Bereichs, basierend auf den Referenzwerten des zentralen Labors, aufweisen • Männliche Patienten stimmten zu, eine hochwirksame Verhütungsmethode für heterosexuellen Geschlechtsverkehr während der Studie und für 12 Wochen nach Beendigung des investigativen medizinischen Produkts, zu verwenden Eine hochwirksame Verhütungsmethode war definiert als zwei separate Verhütungsmethoden, wobei eine davon eine wirksame Barriere-Methode war, oder der Patient war nicht-heterosexuell

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
aktiv, praktizierte sexuelle Abstinenz oder war vasektomiert
• Alter ≥18 Jahre
• Lebenserwartung ≥1 Jahr

<u>Ausschlusskriterien:</u>
• Diagnose einer neuen AIDS-definierenden Erkrankung innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening
• Patienten unter HCV-Therapie oder mit erwarteter HCV-Therapie während der Studiendauer Dekompensierte Zirrhose (d. h. Aszites, Enzephalopathie, etc.)
• Schwangere oder stillende Frauen
• Implantierter Defibrillator oder Schrittmacher
• Aktueller Alkohol- oder Substanzgebrauch, der nach Meinung des Prüfarztes die Studien-Compliance des Patienten potenziell beeinträchtigt
• Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre (vor dem Screening) oder bestehende Malignität außer kutanes KS, Basalzellkarzinom oder reseziertes, nicht-invasives kutanes Plattenepithelkarzinom. Patienten mit kutanem KS waren geeignet, durften allerdings innerhalb 30 Tage vor Baseline keine systemische Therapie für KS erhalten, und es durfte auch nicht erwartet werden dass sie eine systemische Therapie während der Studie benötigen
• Aktive, ernste Infektionen (andere als HIV-1-Infektion), die parenterale antibiotische oder antimykotische Therapien innerhalb 30 Tage vor Baseline erfordern
• Erhalt einer andauernden Therapie mit einem der folgenden Medikamente, einschließlich der Medikamente, die nicht zusammen mit EVG, COBI, FTC, EFV, Tenofovirdisoproxil und EFV/FTC/TDF (siehe jeweilige Fachinformation) eingenommen werden sollten; oder Patienten mit bekannten Allergien gegen Inhaltsstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF oder EFV/FTC/TDF
<table>
<tr><th>Medikamentenklasse</th><th>Verbotene Wirkstoffe[a]</th></tr>
<tr><td>Alpha-adrenerge Rezeptor-Antagonisten</td><td>Alfuzosin</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>Analeptika</td><td>Modafinil</td></tr>
<tr><td>Antibiotika</td><td>Telithromycin</td></tr>
<tr><td>Antikonvulsiva</td><td>Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin</td></tr>
<tr><td>Antimykotika</td><td>Voriconazol</td></tr>
<tr><td>Antihistaminika</td><td>Astemizol, Terfenadin</td></tr>
<tr><td>Mittel gegen Mykobakterien</td><td>Rifampin, Rifapentin, Rifabutin</td></tr>
<tr><td>Kalziumkanalblocker</td><td>Bepridil</td></tr>
<tr><td>Ergotaminderivate</td><td>Ergotamin, Ergonovin
Dihydroergotamin
Methylergonovin
Ergometrin</td></tr>
<tr><td>Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen</td><td>Cisaprid</td></tr>
<tr><td>Herbale / Natürliche Nahrungsergänzung</td><td>Johanniskraut, Echinacea</td></tr>
<tr><td>HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren</td><td>Simvastatin, Lovastatin, Cerivastatin</td></tr>
<tr><td>Neuroleptika</td><td>Pimozid</td></tr>
<tr><td>Sedativa/ Hypnotika</td><td>Midazolam, Triazolam</td></tr>
<tr><td>Systemische Kortikosteroide mit Ausnahme vom kurzfristigen Gebrauch (≤1 Woche) von Prednison als Steroid-Burst</td><td>Alle Agenten, einschließlich Dexamethason</td></tr>
<tr><td colspan="2">[a] Einnahme jeglicher der genannten Medikamente wurde mindestens 21 Tage vor der Baseline Visite und für die Dauer der Studie abgebrochen</td></tr>
</table>

Teilnahme in einer anderen klinischen Studie ohne vorheriges Einverständnis des Sponsors war während der Teilnahme an dieser Studie verboten
Jegliche andere klinische Umstände oder vorherige Therapie, die den Patienten nach Meinung des Prüfarztes ungeeignet für die Studie oder unfähig gemacht hätten, die Dosierungsanforderungen einzuhalten

</td></tr>
<tr><td>4b</td><td>Studienorganisation und Ort der</td><td>102 Zentren in 2 Ländern: 97 Zentren in USA,</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studiendurchführung	5 Zentren in Puerto Rico
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	EVG/COBI/FTC/TDF: 1 grüne, kapselförmige Filmtablette täglich oral (150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC und 245 mg TDF bzw. Placebo) mit Nahrung, um ungefähr die gleiche Tageszeit EFV/FTC/TDF: 1 rosa, modifizierte kapselförmige Filmtablette täglich oral (600 mg EFV, 200 mg FTC und 245 mg TDF) auf leeren Magen vor dem Zubettgehen, um ungefähr die gleiche Tageszeit
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	Allgemeine Objektiven: Primär: Bewertung der Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF, anhand des Erreichens von HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48 Sekundär: Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Substanzkombinationen nach 96 Wochen Behandlung Primäres Zielkriterium: Nachweis einer Nichtunterlegenheit der Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF, verglichen mit der Kontrollbehandlung EFV/FTC/TDF in Bezug auf den Anteil an virologischen Respondern (Plasma-Viruslast <50 Kopien/mL, gemäß Snapshot) nach 48 Wochen, bei nicht-vorbehandelten HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten, mit einer maximal erlaubten Differenz von 12% Sekundäre Zielkriterien: • Anteil an virologischen Respondern (Erreichen und Erhalt einer Plasma-Viruslast <50 Kopien/mL, gemäß TLOVR) nach 48 Wochen • Zeit bis Verlust des virologischen Ansprechens nach 48 Wochen Tertiäre Zielkriterien: • Pures virologisches Versagen nach 48 Wochen • Veränderung des Plasma HIV-1-RNA von Baseline bis Woche 48 • Veränderung der CD4-Zellzahl von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Baseline bis Woche 48 • Veränderung der CD4-Prozente von Baseline bis Woche 48 <u>Resistenzanalyse:</u> Genotypische Resistenzen zu Woche 48 <u>Pharmakokinetik:</u> Plasmakonzentrationen und pharmakokinetische Parameter von EVG, COBI, FTC und TDF <u>Sicherheits-Zielkriterien:</u> • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von Interesse • Wichtige unerwünschte Ereignisse • Tod
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Erreichen und Erhalt des bestätigten virologischen Ansprechens (HIV-1-RNA <50 Kopien/mL) bis Woche 48 und 96 (mittels TLOVR-Algorithmus) wurden als sekundäre Wirksamkeitsparameter hinzugefügt Änderung (8. April 2010): Update der statistischen Zielkriterien, Endpunkte und Methoden, basierend auf Feedback der US FDA, die forderte, dass der primäre Wirksamkeits-Endpunkt HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48, basierend auf dem Snapshot-Algorithmus, ist.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Fallzahl von 700 Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 randomisiert auf zwei Gruppen mit einer Power von mindestens 95%, um Nichtunterlegenheit hinsichtlich der Responseraten von HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48 zwischen den beiden Behandlungsgruppen, gemäß FDA Snapshot-Algorithmus, zu zeigen. Es wurde angenommen, dass beide Behandlungsgruppen eine Responserate von 0,795 (basierend auf Studie GS-01-934), eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,12 und ein 1-seitiges 0,025-Signifikanzlevel hatten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von	• Erste Interim-Analyse: nachdem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	350 Patienten die Woche 12-Visiten oder die Studie vorzeitig beendet haben • Woche 24 Independent Data Monitoring Committee Interim-Analyse: nachdem der letzte Patient die Woche 24 Visite oder die Studie vorzeitig beendet hat • Woche 48 Independent Data Monitoring Committee Interim-Analyse: nachdem der letzte Patient die Woche 48 Visite oder die Studie vorzeitig beendet hat • Woche 96 Independent Data Monitoring Committee Interim-Analyse: nachdem der letzte Patient die Woche 96 Visite oder die Studie vorzeitig beendet hat • Finale Analyse, wenn der letzte Patient die Studie beendet hat Es war seitens Gilead auch bei frühzeitiger Evidenz für bessere Wirksamkeit nicht beabsichtigt, das Independent Data Monitoring Committee zu bitten, eine vorzeitige Beendigung der Studie zu erwägen. Da es nicht beabsichtigt war, die Studie vorzeitig zu beenden, wurde die konservative Haybittle Prozedur als Stoppregel angewandt [158]. Für jede Interim-Analyse durch das Independent Data Monitoring Committee wurde eine alpha-Strafe von 0,001 angewandt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	• Erste Interim-Analyse: nachdem 350 Patienten die Woche 12-Visiten oder die Studie vorzeitig beendet haben • Woche 24 Independent Data Monitoring Committee Interim-Analyse: nachdem der letzte Patient die Woche 24 Visite oder die Studien vorzeitig beendet hat • Woche 48 Independent Data Monitoring Committee Interim-Analyse: nachdem der letzte Patient die Woche 48 Visite oder die Studien vorzeitig beendet hat • Woche 96 Independent Data Monitoring Committee Interim-Analyse: nachdem der letzte Patient die Woche 96 Visite oder die Studie vorzeitig beendet hat • Finale Analyse, wenn der letzte Patient die Studie beendet hat Es war seitens Gilead auch bei frühzeitiger Evidenz für bessere Wirksamkeit nicht beabsichtigt, das Independent Data Monitoring Committee zu bitten, eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vorzeitige Beendigung der Studie zu erwägen. Da es nicht beabsichtigt war, die Studie vorzeitig zu beenden, wurde die konservative Haybittle Prozedur als Stoppregel angewandt [158]. Für jede Interim-Analyse durch das Independent Data Monitoring Committee wurde eine alpha-Strafe von 0,001 angewandt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach HIV-1-RNA (≤100.000 Kopien/mL oder >100.000 Kopien/mL) beim Screening
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	Zuteilung einer individuellen Patientennummer nach der Einwilligungserklärung. Anschließend Zuteilung per IVRS/ IWRS.
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?	IVRS/IWRS durch Bracket (USA)
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) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Double-dummy-Design Keine beabsichtigte Ähnlichkeit der Interventionen. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurde in jeder Gruppe eine aktive (EVG/COBI/FTC/TDF oder EFV/FTC/TDF) und eine Placebo-Tablette (EFV/FTC/TDF oder EVG/COBI/FTC/TDF) gegeben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Populationen** Randomisiertes Analyse-Set Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden ITT-Set Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen) Per Protokoll Set Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		schweren Protokollverletzungen begangen haben Safety-Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Sicherheits-Analysen); Daten wurden bis 30 Tage nach Medikamenten-Einnahme gesammelt Pharmakokinetik Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und für die mindestens eine Konzentrationsbeobachtung eines Analyten (EVG, COBI, FTC oder Tenofovir) vorliegt **Demografie und Baseline Charakteristika:** Darstellung von • Stichprobengröße • Mittelwert • Standardabweichung • Median • 1. Quartil • 3. Quartil • Minimum • Maximum für kontinuierliche Daten, und Anzahl und Prozent für kategoriale Daten. Für kategoriale Daten wurde zum Vergleich der Behandlungsgruppen ein Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet. Bei kontinuierlichen Daten wurde dazu ein 2-seitiger Wilcoxon Rangsummen Test verwendet. **Dauer der Medikamenten-Einnahme** Allgemein: Deskriptive Beschreibung. • Zeit bis zum vorzeitigen Studienabbruch: Kaplan-Meier Analyse • Unterschiede in Dauer der Medikamenten-Einnahme (stratifiziert nach Baseline HIV-1-RNA Level): Log-Rank Test **Primärer Endpunkt** Analysefenster für Woche 48: Tag 309 bis inklusive Tag 378 Snapshot-Algorithmus: • Virologisches Ansprechen: Patienten deren letzter verfügbarer HIV-1-RNA

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wert <50 Kopien/mL im Woche 48-Analysefenster während der randomisierten Behandlung lag • Virologisches Versagen: Patienten deren letzter verfügbarer HIV-1-RNA Wert ≥50 Kopien/mL im Woche 48-Analysefenster während der randomisierten Behandlung lag; oder die keinen HIV-1-RNA-Wert im Woche 48-Analysefenster während der Behandlung hatten, aufgrund: o Therapieabbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit o Therapieabbruch aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse, Tod oder fehlende Wirksamkeit und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während Behandlung war ≥50 Kopien/mL • Keine virologischen Daten im Woche 48-Analysefenster: Patienten die keine HIV-1-RNA-Werte während Behandlung im Woche 48-Analysefenster hatten, aufgrund: o Studienbehandlung wurde aufgrund unerwünschtes Ereignis oder Tod abgebrochen (unabhängig vom letzten HIV-1-RNA-Wert) o Therapieabbruch aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse, Tod und fehlende Wirksamkeit (zum Beispiel Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up, umgezogen) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während Behandlung war <50 Kopien/mL o Fehlende Werte im Analysefenster, aber in Studie verbleibend Primäre Analyse basierend auf dem ITT-Set, sekundäre Analyse basierend auf dem Per Protokoll-Set Prüfen auf Nichtunterlegenheit zur 12% Grenze mittels konventionellem 95%-KI-Ansatz. Bei Nichtunterlegenheit wurde anschließend auf Überlegenheit getestet. Da wegen den beiden Interim-Analysen je eine alpha-Strafe von 0,001 angewandt wurde, ergibt sich ein 95,2%-KI, das als 95%-KI bezeichnet wird Die Baseline HIV-1-RNA Schicht (≤100.000 oder >100.000 Kopien/mL)-gewichtete

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Differenz in den Ansprechraten (und 95%-KI) wurde mittels Schicht-adjustiertem Mantel-Haenszel Anteil berechnet. • Sensitivitätsanalyse: Ausschluss der Patienten, die die Studie aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse, Tod und fehlende Wirksamkeit (zum Beispiel Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up, umgezogen) abbrachen und deswegen keine HIV-1-RNA Daten im Analysefenster hatten und deren letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während Behandlung <50 Kopien/mL war • Sensitivitätsanalyse: Patienten, die die Studie aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse, Tod und fehlende Wirksamkeit (zum Beispiel Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up, umgezogen) abbrachen und deswegen keine HIV-1-RNA Daten im Analysefenster hatten und deren letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während Behandlung <50 Kopien/mL war, wurden als virologische Ansprecher gewertet • Sensitivitätsanalyse: Suche nach Confoundern: o Stratifizierung nach Region o Ohne jegliche Stratifizierung **Sekundäre und tertiäre Endpunkte** Allgemein: gleiche Analysemethoden wie primärer Endpunkt • Time to loss of virologic response: Kaplan-Meier und Log Rank Test stratifiziert nach Baseline HIV-1-RNA Level (≤/>100.000 Kopien/mL) • Veränderung $\log_{10}$ HIV-1-RNA, CD4-Zellzahl und CD4%: deskriptiv bzw. mittels ANOVA mit Baseline HIV-1-RNA Level (≤/>100.000 Kopien/mL) als fester Effekt Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL mittels M=F und M=E Methoden.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt wurden Subgruppenanalysen basierend auf dem ITT-Set berechnet. Stratifiziert wurde nach: • Ausgangs-HIV-1-RNA Level (≤/>100.000 Kopien/mL) • Alter (</≥40 Jahre) • Geschlecht (männlich/weiblich)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Rasse (weiß/nicht-weiß) • CD4-Zellzahl zu Baseline (≤/>350 Zellen/µL) • Adhärenz zur Studienmedikation (</≥95%) Alle Subgruppenanalysen wurden mittels Snapshot-Algorithmus berechnet und bezüglich HIV-1-RNA Level (≤/>100.000 Kopien/mL) adjustiert (falls dies nicht der die Subgruppen-definierende Faktor war). Es wurden prozentuale Unterschiede basierend auf den adjustierten Mantel-Haenszel-Anteilen berechnet, sowie jeweils eine logistische Regression mit Baseline HIV-1-RNA Level, Subgruppen-Faktor, Behandlung und Interaktion zwischen dem Subgruppen-Faktor und der Behandlung. Die Homogenität des Behandlungseffektes in den Subgruppen wurde mittels Wald-Test bewertet.
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) • EVG/COBI/FTC/TDF: n=353 • EFV/FTC/TDF: n=354 b) • EVG/COBI/FTC/TDF: n=348 • EFV/FTC/TDF: n=352 c) • EVG/COBI/FTC/TDF: n=348 • EFV/FTC/TDF: n=352
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening des ersten Patienten: 16. März 2010 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 10. August 2011 Behandlungsdauer: 96 Wochen Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage

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

[a] nach CONSORT 2010.

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, ANOVA=Analysis of Variance, ALT=Alanin-Aminotransferase, AST=Aspartat-Aminotransferase, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, EFV=Efavirenz, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (Kreatinin-Clearance), EKG=Elektrokardiogramm, EVG=Elvitegravir, FDA=Food and Drug Administration, FSH=Follikelstimulierendes Hormon, FTC=Emtricitabin, HCV=Hepatitis-C-Virus, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, HMG-CoA=3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A, IVRS/ IWRS=Interaktives Sprach-/Webdialogsystem, ITT=Intention-to-treat, KI=Konfidenzintervall, KS=Kaposi-Sarkom, RNA=Ribonukleinsäure, TDF=Tenofovirdisoproxil, TLOVR=Time to Loss of Virologic Response, ULN=Obergrenze des Normbereichs

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

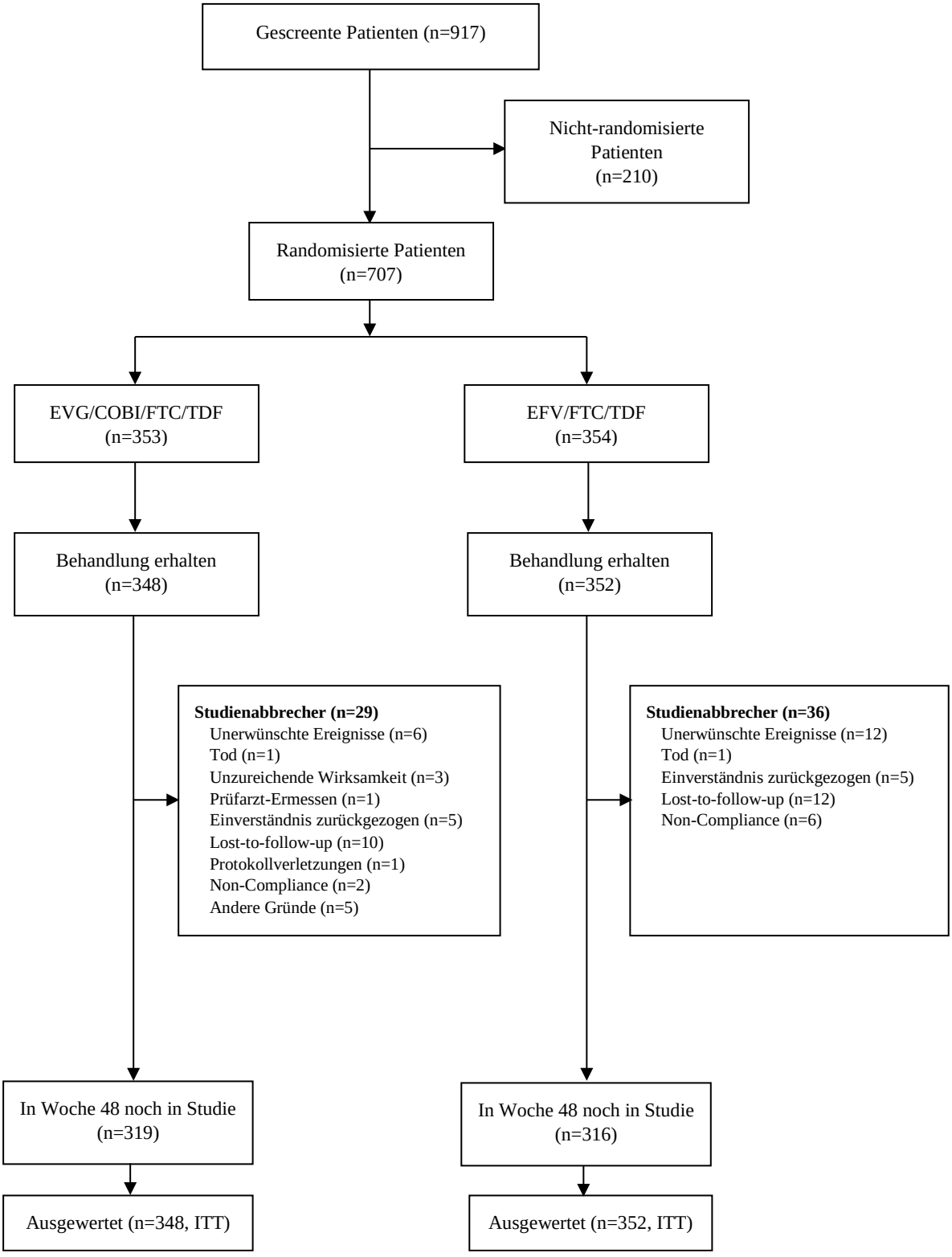


Abbildung 201: Flow-Chart für Studie GS-US-236-0102

Tabelle 4-270 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-236-0104

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des von EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-II, doppel-blind, double-dummy, multizentrisch, randomisiert, aktiv-kontrolliert, parallel; Zuteilungsverhältnis: 2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderung (29. Juli 2009): COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HIV-1-Test wurde durch den COBAS Amplicor HIV-1-Monitor Test zur Evaluierung des virologischen Response ersetzt Update der Definition von HIV-1-bezogenen Krankheiten Änderung (16. März 2010): Der Abschnitt zu den statistischen Analysen wurde überarbeitet, um die Evaluierung der Nichtunterlegenheit der Wirksamkeitsendpunkte einzuschließen Verwaltungsschreiben (26. Mai 2011): Überarbeitung des Reviews von Kategorie C Ereignissen: Das Clinical Endpoints Committee beinhaltet keine Prüfärzte mehr
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Fähig eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start der Studie eingeholt werden musste • Plasma HIV-1-RNA Level ≥5000 Kopien/mL • Keine vorherige Einnahme eines zugelassenen oder experimentellen HIV-Medikaments • Normales EKG; anderenfalls musste der Prüfarzt bestätigen, dass die Abweichung nicht klinisch relevant ist • Adäquate Nierenfunktion: $eGFR_{CG}$ ≥80 mL/min: Männer: $eGFR_{CG}$ (mL/min) = $\frac{(140\text{-Alter in Jahren})\cdot(\text{Gewicht in Kilo})}{72\cdot(\text{Serum Kreatinin in mg/dL})}$

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Frauen: $eGFR_{CG}$ (mL/min) = $\frac{(140\text{-Alter in Jahren})\cdot(\text{Gewicht in Kilo})}{72\cdot(\text{Serum Kreatinin in mg/dL})}\cdot 0{,}85$ • Lebertransaminasen (AST und ALT ≤2,5 x ULN) • Gesamt-Bilirubin ≤1,5 mg/dL oder normales direktes Bilirubin • Adäquate hämatologische Funktion (absolute Zahl neutrophiler Granulozyten ≥1.000/mm^3; Thrombozyten ≥50.000/mm^3; Hämoglobin ≥8,5 g/dL • CD4-Zellzahl >50 Zellen/µL • Serum-Amylase ≤1,5 x ULN (Patienten mit Serum-Amylase >1,5 x ULN blieben geeignet falls Serumlipase ≤1,5 x ULN war) • Normales Thyreoidea-stimulierendes Hormon • Für gebärfähige Frauen: negativer Serum-Schwangerschaftstest • Männer und gebärfähige Frauen (nicht-menopausale Frauen oder Frauen, die <zwei Jahre in der Menopause sind und FSH<40 mIU/mL aufweisen, und die keine Hysterektomie, bilaterale Ovarektomie oder medizinisch dokumentierte Gebärmutterinsuffizienz hatten; junge Frauen, die noch nicht menstruieren, sind hier eingeschlossen) stimmten zu, ab dem Screening für die Dauer der Studienbehandlung und für 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung hochwirksame Verhütungsmethoden (2 separate Formen der Verhütung, von denen eine wirksame Barriere-Methode war, nicht-heterosexuell aktiv, sexuelle Abstinenz oder vasektomierter Partner) anzuwenden. • Patientinnen, die hormonelle Verhütungsmethoden nutzten, müssen diese Methode für mindestens 3 Monate vor Studienbehandlung verwendet haben • Bei postmenopausalen Frauen musste ein Serum- FSH-Spiegel >40mIU/mL vorliegen. Bei FSH ≤40mIU/mL musste die Patientin der Verwendung einer hochwirksamen Verhütungsmethode zustimmen • Alter ≥18 Jahre • Lebenserwartung ≥1 Jahr

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
Ausschlusskriterien:

Diagnose einer neuen AIDS-definierenden Erkrankung innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening
Dokumentierte Medikamentenresistenz Resistenz-assoziierte Mutationen gegen NRTI oder NNRTI oder primäre PI-Mutationen, nach den aktuellen IAS-USA- Leitlinien
Hepatitis-B-Oberflächenantigen positiv
Hepatitis-C-Virus-Antikörper positiv
Zirrhose, Aszites oder Enzephalopathie
Schwangere oder stillende Frauen
Impfung innerhalb 90 Tage der Studiendosierung
Persönliche oder familiäre Vorgeschichte bezüglich des Long-QT-Syndroms (Wolfe-Parkinson-White-Syndrom) oder familiäre Vorgeschichte bezüglich plötzlichem Herztod oder unerklärtem Tod bei einer sonst gesunden Person <30 Jahre
Vorliegen von oder Vorgeschichte bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen, Kardiomyopathie und/oder kardialer Leitungsstörungen
Ausgedehntes, für die Herzfrequenz nach Fridericia’s Formel korrigiertes QT-Intervall (QTcF) beim Screening (QTcF >450 ms bei Männern, QtcF >470 ms bei Frauen)
PR-Intervall ≥200 ms oder ≤120 ms im EKG bei der Screening-Visite
Implantierter Defibrillator oder Schrittmacher
Erhalt einer andauernden Therapie mit einem der folgenden Medikamente, einschließlich der Medikamente die nicht zusammen mit EVG, COBI, FTC, EFV und TDF (siehe jeweilige Fachinformation) eingenommen werden sollten.

<table>
<tr><th>Medikamentenklasse</th><th>Verbotene Wirkstoffe[a]</th></tr>
<tr><td>Alpha-adrenerge Rezeptor-Antagonisten</td><td>Alfuzosin</td></tr>
<tr><td>Antiarrhythmika</td><td>Amiodaron, Flecainid, Quinidin, Propafenon, systemisches Lidocain, Mexilitin,</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**

	Disopyramid
Antibiotika	Telithromycin
Antikonvulsiva	Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin
Antimykotika	Voriconazol, Ketoconazol, Itraconazol
Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin
Mittel gegen Mykobakterien	Rifampin, Rifapentin, Rifabutin
Kalziumkanalblocker	Felodipin, Bepridil, Nifedipin, Nicardipin, Verapamil, Diltiazem, Amlodipin
Ergotaminderivate	Ergotamin, Ergonovin Dihydroergotamin Methylergonovin Ergometrin
Magen- und Darmmotilität beeinflussende Substanzen	Cisaprid
Pflanzliche Nahrungsergänzung	Johanniskraut, Echinacea
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	Simvastatin, Lovastatin, Cerivastatin
Neuroleptika	Pimozid
Sedativa/ Hypnotika	Midazolam, Triazolam
Systemische Kortikosteroide	Alle Mittel, einschließlich Dexamethason
Mittel zur systemischen antineoplastischen Chemotherapie	Alle Mittel

[a] Einnahme jeglicher der genannten Medikamente wurde mindestens 30 Tage vor der Baseline Visite und für die Dauer der Studie abgebrochen

- Aktueller Alkohol- oder Substanzgebrauch, der nach Meinung des Prüfarztes die Studien-Compliance des Patienten potenziell beeinträchtigt
- Vorgeschichte oder Vorliegen einer Malignität (inklusive unbehandelter in situ Karzinome), außer kutanes KS,

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Basalzellkarzinom oder reseziertes, nicht-invasives kutanes Plattenepithelkarzinom. Patienten mit Biopsie-bestätigtem kutanem KS waren geeignet, durften allerdings innerhalb 30 Tage vor Baseline keine systemische Therapie für KS erhalten, und es durfte auch nicht erwartet werden dass sie eine systemische Therapie während der Studie benötigen • Aktive, ernste Infektionen (andere als HIV-1-Infektion), die parenterale antibiotische oder antimykotische Therapien innerhalb 30 Tage vor Baseline erfordern • Teilnahme in einer anderen klinischen Studie ohne vorheriges Einverständnis des Sponsors war während der Teilnahme an dieser Studie verboten • Gegen FTC, EFV oder TDF kontraindizierte Medikamente • Bekannte Allergien gegen sonstige Bestandteile der EVG/COBI/FTC/TDF- oder EFV/FTC/TDF-Tabletten • Jegliche andere klinische Umstände oder vorherige Therapie, die den Patienten nach Meinung des Prüfarztes ungeeignet für die Studie oder unfähig gemacht hätten, die Dosierungsanforderungen einzuhalten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	30 Zentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>EVG/COBI/FTC/TDF:</u> Verblindete Phase: 1 weiße kapselförmige Filmtablette täglich oral (150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC und 245 mg TDF bzw. Placebo) Unverblindete Phase: 1 grüne kapselförmige Filmtablette mit aufgeprägtem „GILEAD“ auf einer Seite (Inhalte wie in verblindeter Phase) <u>EFV/FTC/TDF:</u> Verblindete Phase: 1 rosa, modifizierte kapselförmige Filmtablette mit aufgeprägtem „123“ auf einer Seite abends oral (600 mg EFV, 200 mg FTC und 245 mg TDF)
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	**Allgemeine Objektiven:** Primär: Bewertung der Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF, anhand des Erreichens von HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 24

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
	Erhebungsinstrumenten	Sekundär: Bewertung der Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF, anhand des Erreichens von HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48 **Primäres Zielkriterium:** Vergleich des Anteils der virologischen Ansprecher (Plasma-Viruslast <50 Kopien/mL gemäß COBAS Amplicor HIV-1-Monitor Test) unter EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF zu Woche 24 bei nicht-vorbehandelten HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten **Sekundäre Zielkriterien:** • % Patienten mit virologischem Ansprechen (Plasma-Viruslast <50 Kopien/mL gemäß COBAS Amplicor HIV-1-Monitor Test) zu Woche 48 mit Missing=Failure, Missing=Excluded und Missing/Switch=Failure Methoden • Virologisches Ansprechen (Plasma-Viruslast <50 Kopien/mL) zu Woche 24 und 48 gemäß FDA-definierter Snapshot Analyse • Veränderung der HIV-1-RNA (log_{10} Kopien/mL) zwischen Baseline und Woche 24 bzw. 48 • Veränderung von Anzahl und Prozent der CD4-Zellzahl zwischen Baseline und Woche 24 bzw. 48 **Pharmakokinetik:** Pharmakokinetische Blutprobe, die 20-24 Stunden nach einer beobachteten Dosis EVG/COBI/FTC/TDF (bzw. Placebo) genommen wurde **Sicherheits-Zielkriterien:** • Unerwünschte Ereignisse • Begleitmedikation • Klinische Labortests • 12-Kanal-EKG in Rückenlage • Größe, Gewicht
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderung (29. Juli 2009): Test zur Evaluierung des virologischen Responses wurde geändert: COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HIV-1-Test wurde durch den COBAS Amplicor HIV-1-

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Monitor Test ersetzt Änderung (16. März 2010): Der Abschnitt zu den statistischen Analysen wurde überarbeitet, um die Evaluierung der Nichtunterlegenheit der Wirksamkeitsendpunkte einzuschließen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Stichprobengröße von 50 in der EVG/COBI/FTC/TDF-Gruppe wurde festgesetzt, um die Responseraten von HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 24 für die Planung der Phase-III-Studie zu schätzen. 75 Patienten, randomisiert in einem Verhältnis von 2:1, lieferten 26% Power um eine Nichtunterlegenheit hinsichtlich der Responseraten von HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 24 zu zeigen, falls eine Responserate von 84% in beiden Behandlungsgruppen und einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,12 angenommen wurde. Insgesamt wurden nur 71 Patienten in die Studie aufgenommen. Da es sich um eine Studie zur Planung einer Phase-III-Studie handelt, hat diese Verringerung der Stichprobengröße nur begrenzten Einfluss auf die Schätzung der Responseraten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	• Woche 16 Independent Data Monitoring Committee Interim-Analyse: nachdem der letzte Patient die 16. Studienwoche beendet hat • Woche 16 Zwischen-Pharmakokinetik-Analyse • Woche 24 Independent Data Monitoring Committee Interim-Analyse: nachdem der letzte Patient die Woche 24 Visite oder die Studie vorzeitig beendet hat • Woche 48 Independent Data Monitoring Committee Interim-Analyse: nachdem der letzte Patient die Woche 48 Visite oder die Studie vorzeitig beendet hat • Woche 48+ Interim-Analyse: nachdem der letzte Patient die Studie beendet oder die Studie vorzeitig beendet hat, inklusive der 30 Tage Follow-Up-Visite • Woche 96 Independent Data Monitoring Committee Interim-Analyse: nachdem der letzte Patient die Woche 96 Visite oder die Studie vorzeitig beendet hat • Finale Analyse, wenn der letzte Patient die Studie beendet hat

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Es war seitens Gilead auch bei frühzeitiger Evidenz für bessere Wirksamkeit nicht beabsichtigt, das Independent Data Monitoring Committee zu bitten, eine vorzeitige Beendigung der Studie zu erwägen. Da es nicht beabsichtigt war, die Studie vorzeitig zu beenden, wurde die konservative Haybittle Prozedur als Stoppregel angewandt [158]. Für jede Zwischenanalyse durch das IDMC wurde eine alpha-Strafe von 0,001 angewandt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS/ IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach HIV-1-RNA (≤100.000 Kopien/mL oder >100.000 Kopien/mL) beim Screening Blockrandomisierung mit einer Blockgröße von 6
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	Zuteilung einer individuellen Patientennummer nach der Einwilligungserklärung. Anschließend Zuteilung per IVRS/ IWRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	IVRS/ IWRS
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) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Double-dummy-Design Keine beabsichtigte Ähnlichkeit der Interventionen. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurde in jeder Gruppe eine aktive (EVG/COBI/FTC/TDF oder EFV/FTC/TDF) und eine Placebo-Tablette (EFV/FTC/TDF oder EVG/COBI/FTC/TDF) gegeben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Populationen** Randomisiertes Analyse-Set Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		ITT-Set Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen) Per Protokoll Set Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keine schweren Protokollverletzungen begangen haben Safety-Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Sicherheits-Analysen); Daten wurden bis 30 Tage nach Medikamenten-Einnahme gesammelt All EVG/COBI/FTC/TDF Enrolled Alle Patienten, die mindestens eine Dosis EVG/COBI/FTC/TDF in der verblindeten oder unverblindeten Phase erhalten haben All EVG/COBI/FTC/TDF Efficacy Alle Patienten, die mindestens eine Dosis EVG/COBI/FTC/TDF (verblindet/unverblindet) erhalten haben und mindestens einen post-Baseline HIV-1-RNA Wert aufweisen (Analyse-Set für Wirksamkeit bzgl. EVG/COBI/FTC/TDF). All EVG/COBI/FTC/TDF Safety Alle Patienten, die mindestens eine Dosis EVG/COBI/FTC/TDF erhalten haben (verblindet/unverblindet); Analyse-Set für Sicherheitsanalysen bzgl. EVG/COBI/FTC/TDF Pharmakokinetik-Substudien Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung EVG/COBI/FTC/TDF erhalten haben und für die steady-state pharmakokinetische Parameter berechenbar waren (primäres Analyse-Set für Pharmakokinetik-Analysen). Pharmakokinetik Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung EVG/COBI/FTC/TDF erhalten haben und für die mindestens eine Konzentrationsbeobachtung eines Analyten (EVG, COBI, FTC oder Tenofovir) vorliegt (verwendet für die Evaluierung der Exposition während der Studie).

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		Demografie und Baseline Charakteristika: Darstellung von • Stichprobengröße • Mittelwert • Standardabweichung • Median • 1. Quartil • 3. Quartil • Minimum • Maximum für kontinuierliche Daten, und Anzahl und Prozent für kategoriale Daten. Für kategoriale Daten wurde zum Vergleich der Behandlungsgruppen ein exakter Fisher-Test (nicht-ordinal) bzw. ein Cochran-Mantel-Haenszel Test (ordinal) verwendet. Bei kontinuierlichen Daten wurde dazu ein 2-seitiger Wilcoxon Rangsummen Test verwendet. **Dauer der Medikamenten-Einnahme** Allgemein: Deskriptive Beschreibung. • Zeit bis zum vorzeitigen Studienabbruch: Kaplan-Meier Analyse • Unterschiede in Dauer der Medikamenten-Einnahme (stratifiziert nach Baseline HIV-1-RNA Level): Log-Rank Test **Primärer Endpunkt** Primäre Analyse basierend auf dem ITT-Set, sekundäre Analyse basierend auf dem Per Protokoll-Set Primäre Analyse des primären Endpunkts basierend auf Missing=Failure-Methode; sekundäre Analyse basierend auf Missing/Switch=Failure-Methode Prüfen auf Nichtunterlegenheit gegenüber EFV/FTC/TDF zur 12% Grenze mittels konventionellem 95%-KI-Ansatz. Hierzu wurden Baseline HIV-1-RNA Kategorien (≤100.000 oder >100.000 Kopien/mL)-gewichtete MH-Anteile und Normalverteilungsapproximation verwendet. **Sekundäre und tertiäre Endpunkte** Allgemein: gleiche Analysemethoden wie primärer Endpunkt

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
		• HIV-1-RNA <50 Kopien/mL wurde zu Woche 24 und 48 gemäß FDA-Snapshot-Methode evaluiert • Veränderung log_{10} HIV-1-RNA, CD4-Zellzahl und CD4%: deskriptiv bzw. mittels ANOVA mit Baseline HIV-1-RNA Level (≤/>100.000 Kopien/mL) als fester Effekt • Jeweils für Missing=Failure, Missing=Excluded und Missing/Switch=Failure-Methoden
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
-	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) • EVG/COBI/FTC/TDF: n=48 • EFV/FTC/TDF: n=23 b) • EVG/COBI/FTC/TDF: n=48 • EFV/FTC/TDF: n=23 c) • EVG/COBI/FTC/TDF: n=48 • EFV/FTC/TDF: n=23
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening des ersten Patienten: 30. März 2009 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 17. Mai 2011 Behandlungsdauer: 96 Wochen Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.

[a] nach CONSORT 2010.

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, ALT=Alanin-Aminotransferase, ANOVA=Analysis of Variance, AST=Aspartat-Aminotransferase, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, EFV=Efavirenz, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (Kreatinin-Clearance), EKG=Elektrokardiogramm, EVG=Elvitegravir, FDA=Food and Drug Administration, FSH=Follikelstimulierendes Hormon, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, HMG-CoA=3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A, IVRS/ IWRS=Interaktives Sprach-/Webdialogsystem, KI=Konfidenzintervall, KS=Kaposi-Sarkom, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, PI=Protease-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, TDF=Tenofovirdisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

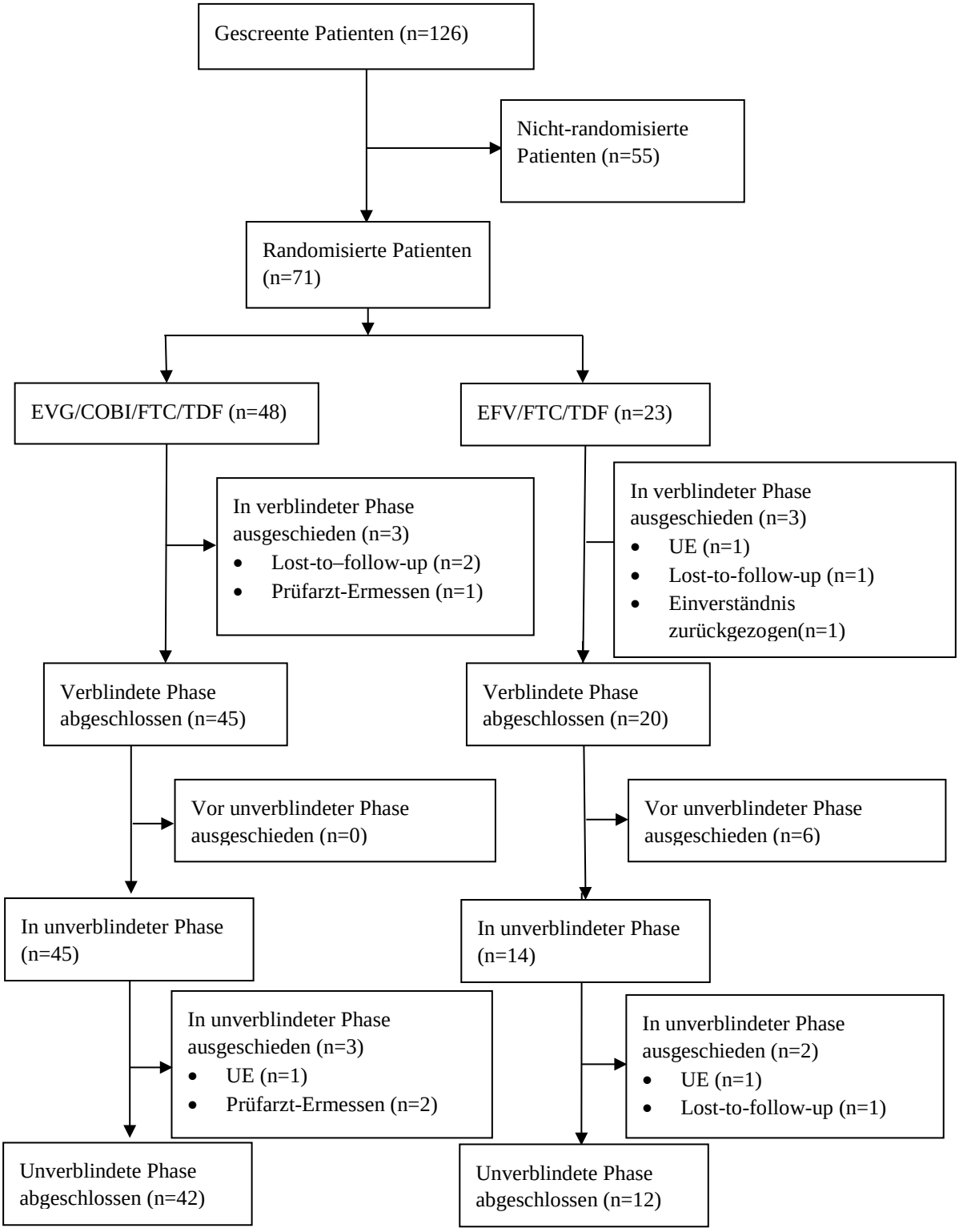


Abbildung 202: Flow-Chart für Studie GS-US-236-0104

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 4-271 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-236-0102

Studie: GS-US-236-0102

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
GS-US-236-0102 Clinical trial report zu Woche 48 und zu Woche 96	G236-0102 CTR
GS-US-236-0102 Clinical trial protocol	G236-0102 CTP
GS-US-236-0102 Statistical analysis plan zu Woche 48 und zu Woche 96	G236-0102 SAP

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Da ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Da ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppenzuteilung verdeckt war.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Behandler bzw. Prüfärzte waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Immunologische Wirksamkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Zwar sind die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 96 erhöht, die Studienabbrecher sind jedoch detailliert beschrieben und die Anteile sind zwischen den Armen ausgeglichen. Vor diesem Hintergrund und da dem Zeitpunkt zu Woche 48 hier eine besondere Bedeutung zukommt, führt der erhöhte Nichtberücksichtigungsanteil zu Woche 96 nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzials des gesamten Endpunktes.

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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-272 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-236-0104

Studie: GS-US-236-0104

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
GS-US-236-0104 Clinical trial report zu Woche 96	G236-0104 CTR
GS-US-236-0104 Clinical trial protocol	G236-0104 CTP
GS-US-236-0104 Statistical analysis plan zu Woche 48, Woche 48+ und Woche 96	G236-0104 SAP

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Da ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Da ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppenzuteilung verdeckt war.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Behandler bzw. Prüfärzte waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Immunologische Wirksamkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-273 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-292-0102

Studie: GS-US-292-0102

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
GS-US-292-0102 Clinical trial report zu Woche 96	G292-0102 CTR
GS-US-292-0102 Clinical trial protocol	G292-0102 CTP
GS-US-292-0102 Statistical analysis plan zu Woche 96	G292-0102 SAP

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:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Da ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Da ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppenzuteilung verdeckt war.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Patienten waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Behandler bzw. Prüfärzte waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Immunologische Wirksamkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-274 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-292-0104

Studie: GS-US-292-0104

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
GS-US-292-0104 Clinical trial report zu Woche 48	G292-0104 CTR
GS-US-292-0104 Clinical trial protocol	G292-0104 CTP
GS-US-292-0104 Statistical analysis plan zu Woche 48	G292-0104 SAP

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:

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Da ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Da ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppenzuteilung verdeckt war.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Patienten waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Behandler bzw. Prüfärzte waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Immunologische Wirksamkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Zwar sind die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 96 erhöht, die Studienabbrecher sind jedoch detailliert beschrieben und die Anteile sind zwischen den Armen ausgeglichen. Vor diesem Hintergrund und da dem Zeitpunkt zu Woche 48 hier eine besondere Bedeutung zukommt, führt der erhöhte Nichtberücksichtigungsanteil zu Woche 96 nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzials des gesamten Endpunktes.

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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-275 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-292-0109

Studie: GS-US-292-0109

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
GS-US-292-0109 Clinical trial report zu Woche 48	G292-0109 CTR
GS-US-292-0109 Clinical trial protocol	G292-0109 CTP
GS-US-292-0109 Statistical analysis plan zu Woche 48	G292-0109 SAP

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Da ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Da ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppenzuteilung verdeckt war.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> 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, <u>obligate</u> 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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Eine Beeinflussbarkeit des Endpunkt-Ergebnisses aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ist nicht möglich. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Immunologische Wirksamkeit

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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Eine Beeinflussbarkeit des Endpunkt-Ergebnisses aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ist nicht möglich. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L

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:

Da eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch bewertet.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36

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:

Da eine Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

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:

Da eine Beeinflussbarkeit der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Tabelle 4-276 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-292-0111

Studie: GS-US-292-0111

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
GS-US-292-0111 Clinical trial report zu Woche 48	G292-0111 CTR
GS-US-292-0111 Clinical trial protocol	G292-0111 CTP
GS-US-292-0111 Statistical analysis plan zu Woche 48	G292-0111 SAP

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Da ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Da ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppenzuteilung verdeckt war.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Patienten waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Behandler bzw. Prüfärzte waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Immunologische Wirksamkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Zwar sind die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Woche 96 erhöht, die Studienabbrecher sind jedoch detailliert beschrieben und die Anteile sind zwischen den Armen ausgeglichen. Vor diesem Hintergrund und da dem Zeitpunkt zu Woche 48 hier eine besondere Bedeutung zukommt, führt der erhöhte Nichtberücksichtigungsanteil zu Woche 96 nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzials des gesamten Endpunktes.

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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet

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:
Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: 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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *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 Patientenanzahlen 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: