Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid (Descovy®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 4A

In Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.05.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 6
Abbildungsverzeichnis ... 32
Abkürzungsverzeichnis ... 62
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 68
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 69
4.2 Methodik ... 87
4.2.1 Fragestellung ... 87
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 95
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 100
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 100
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 100
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 101
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 103
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 103
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 105
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 105
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 106
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 125
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 128
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 129
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 131
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 133
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 133
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 133
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 133
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 143
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 146
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 148
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 149
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 149
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 191
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 193
4.3.1.3.1 Endpunkte– RCT ... 194
4.3.1.3.1.1 Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)– RCT ... 195
4.3.1.3.1.2 Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)– RCT ... 212
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L – RCT ... 226

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 – RCT .. 249
4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse - RCT 260
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT..... 494
4.3.1.3.2.1 Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten 495
4.3.1.3.2.1.1 Übersicht der durchgeführten Interaktionstests für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten 501
4.3.1.3.2.1.2 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (in Kombination mit EVG/co, Woche 48) 507
4.3.1.3.2.1.3 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (in Kombination mit EVG/co, Woche 96) 517
4.3.1.3.2.2 Antiretroviral vorbehandelte Patienten..... 526
4.3.1.3.2.2.1 Übersicht der durchgeführten Interaktionstests für antiretroviral vorbehandelte Patienten..... 531
4.3.1.3.2.2.2 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu antiretroviral vorbehandelten Patienten (Woche 48)..... 533
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten (in Kombination mit EVG/co, Woche 48)..... 542
4.3.1.3.2.3.1 Subgruppenanalysen zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot])..... 542
4.3.1.3.2.3.2 Subgruppenanalysen zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)..... 551
4.3.1.3.2.3.3 Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L..... 552
4.3.1.3.2.3.4 Subgruppenanalysen zu Mortalität..... 553
4.3.1.3.2.3.5 Subgruppenanalysen zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse 553
4.3.1.3.2.3.6 Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 554
4.3.1.3.2.3.7 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4.... 555
4.3.1.3.2.3.8 Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse..... 558
4.3.1.3.2.3.9 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC)..... 563
4.3.1.3.2.3.10 Subgruppenanalysen zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC)..... 564
4.3.1.3.2.3.11 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) 564
4.3.1.3.2.3.12 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) 566
4.3.1.3.2.3.13 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) 566
4.3.1.3.2.3.14 Subgruppenanalysen zu Nierenfunktionsstörungen 569
4.3.1.3.2.3.15 Subgruppenanalysen zu Strukturelle Nierenschädigungen 572
4.3.1.3.2.3.16 Subgruppenanalysen zu Augenerkrankungen (SOC)..... 582
4.3.1.3.2.3.17 Subgruppenanalysen zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ).. 583
4.3.1.3.2.3.18 Subgruppenanalysen zu Osteoporose (PT)..... 586
4.3.1.3.2.3.19 Subgruppenanalysen zu Osteopenie (PT)..... 587

4.3.1.3.2.3.20 Subgruppenanalysen zu Prozentuale Veränderung Knochendichte ... 587
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten (in Kombination mit EVG/co, Woche 96) ... 592
4.3.1.3.2.4.1 Subgruppenanalysen zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]) ... 592
4.3.1.3.2.4.2 Subgruppenanalysen zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) ... 600
4.3.1.3.2.4.3 Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L ... 602
4.3.1.3.2.4.4 Subgruppenanalysen zu Mortalität ... 605
4.3.1.3.2.4.5 Subgruppenanalysen zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse 605
4.3.1.3.2.4.6 Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ... 608
4.3.1.3.2.4.7 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 ... 609
4.3.1.3.2.4.8 Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ... 611
4.3.1.3.2.4.9 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ... 614
4.3.1.3.2.4.10 Subgruppenanalysen zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) ... 615
4.3.1.3.2.4.11 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) ... 615
4.3.1.3.2.4.12 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) ... 615
4.3.1.3.2.4.13 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) ... 617
4.3.1.3.2.4.14 Subgruppenanalysen zu Nierenfunktionsstörungen ... 618
4.3.1.3.2.4.15 Subgruppenanalysen zu strukturelle Nierenschädigungen ... 621
4.3.1.3.2.4.16 Subgruppenanalysen zu Augenerkrankungen (SOC) ... 629
4.3.1.3.2.4.17 Subgruppenanalysen zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) ... 630
4.3.1.3.2.4.18 Subgruppenanalysen zu Osteoporose (PT) ... 630
4.3.1.3.2.4.19 Subgruppenanalysen zu Osteopenie (PT) ... 631
4.3.1.3.2.4.20 Subgruppenanalysen zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte ... 632
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für antiretroviral vorbehandelte Patienten (Woche 48) ... 633
4.3.1.3.2.5.1 Subgruppenanalysen zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]) ... 633
4.3.1.3.2.5.2 Subgruppenanalysen zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) ... 639
4.3.1.3.2.5.3 Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L ... 640
4.3.1.3.2.5.4 Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 ... 642
4.3.1.3.2.5.5 Subgruppenanalysen zu Mortalität ... 643
4.3.1.3.2.5.6 Subgruppenanalysen zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse 644

4.3.1.3.2.5.7 Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ... 645
4.3.1.3.2.5.8 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 ... 646
4.3.1.3.2.5.9 Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ... 647
4.3.1.3.2.5.10 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ... 650
4.3.1.3.2.5.11 Subgruppenanalysen zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) ... 652
4.3.1.3.2.5.12 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) ... 652
4.3.1.3.2.5.13 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) ... 652
4.3.1.3.2.5.14 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) ... 652
4.3.1.3.2.5.15 Subgruppenanalysen zu Nierenfunktionsstörungen ... 652
4.3.1.3.2.5.16 Subgruppenanalysen zu Strukturelle Nierenschädigungen ... 653
4.3.1.3.2.5.17 Subgruppenanalysen zu Augenerkrankungen (SOC) ... 660
4.3.1.3.2.5.18 Subgruppenanalysen zu Knochenfrakturen ... 662
4.3.1.3.2.5.19 Subgruppenanalysen zu Osteoporose (PT) ... 663
4.3.1.3.2.5.20 Subgruppenanalysen zu Osteopenie (PT) ... 664
4.3.1.3.2.5.21 Subgruppenanalysen zu Prozentuale Veränderung Knochendichte ... 668
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 670
4.3.1.3.3.1 Zusammenfassung für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten (in Kombination mit EVG/co) ... 671
4.3.1.3.3.2 Zusammenfassung für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten (in Kombination mit DRV/co) ... 687
4.3.1.3.3.3 Zusammenfassung für antiretroviral vorbehandelte Patienten ... 693
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 701
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 701
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 702
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 702
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 702
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 703
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 705
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 705
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 705
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 706
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 707
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 707
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 708
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 708
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 708

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 708
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 711
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 713
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 714
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 715
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 715
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 724
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 724
4.3.2.3.3.1 Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) – weitere Untersuchungen 724
4.3.2.3.3.2 Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) – weitere Untersuchungen 728
4.3.2.3.3.3 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen 730
4.3.2.3.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 736
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 737
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 739
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 739
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 742
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 794
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 795
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 795
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 795
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 795
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 795
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 839
4.7 Referenzliste 841
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 860
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 864
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 867
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 868
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 895
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 1012

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten ... 71

Tabelle 4-2: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten ... 75

Tabelle 4-3: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von FTC/TAF im Vergleich zu individueller antiretroviraler Therapie bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten ... 78

Tabelle 4-4: Zweckmäßige Vergleichstherapie für die antiretroviral vorbehandelte Patientenpopulation ... 93

Tabelle 4-5: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von FTC/TAF zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei **antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen** Patienten ... 96

Tabelle 4-6: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von FTC/TAF zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei **antiretroviral vorbehandelten erwachsenen** Patienten ... 97

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zbAM ... 134

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM ... 140

Tabelle 4-9: Antworten auf die Fragen des HIV-TSQ zu Baseline zwischen 0 und 3 ... 142

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zbAM ... 147

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zbAM ... 148

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zbAM ... 150

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM ... 155

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Alter, Geschlecht, Baseline BMI; Safety-Population) ... 157

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Rasse, Safety-Population) ... 159

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Baseline HIV-1-RNA; Safety-Population) ... 161

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Baseline CD4-Zellzahl; Safety-Population) ... 162

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Krankheitsstatus zu Baseline, Baseline eGFR; Safety-Population) ... 163

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Patientendisposition, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, FTC/TAF in Kombination mit EVG/co) ... 164

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Patientendisposition, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, FTC/TAF in Kombination mit DRV/co) 167

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Patientendisposition, antiretroviral vorbehandelte Patienten, FTC/TAF in Kombination mit EVG/co bzw. mit unterschiedlichen dritten Partnern [unverändert, wirkstoffgleich über beide Arme]) 168

Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zbAM 191

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM 193

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM 194

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) 195

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) in RCT mit dem zbAM 199

Tabelle 4-27: Definition der Analysefenster in den Studien mit dem zbAM 201

Tabelle 4-28: Ergebnisse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <50 Kopien/mL) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48) 204

Tabelle 4-29: Ergebnisse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <50 Kopien/mL) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96) 205

Tabelle 4-30: Ergebnisse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <50 Kopien/mL) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum), G311-1089) antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48) 206

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) 212

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) in RCT mit dem zbAM 212

Tabelle 4-33: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) bis Woche 48 213

Tabelle 4-34: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) bis Woche 96 214

Tabelle 4-35: Ergebnisse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, LOCF-Imputation, Woche 48) 216

Tabelle 4-36: Ergebnisse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Observed-Auswertung, Woche 48) 217

Tabelle 4-37: Ergebnisse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, LOCF-Imputation, Woche 96) 219

Tabelle 4-38: Ergebnisse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Observed-Auswertung, Woche 96) 219

Tabelle 4-39: Ergebnisse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, LOCF-Imputation, Woche 48) 220

Tabelle 4-40: Ergebnisse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Observed-Auswertung, Woche 48) 221

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L 226

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L in RCT mit dem zbAM 227

Tabelle 4-43: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L (Responderanalyse) bis Woche 48 229

Tabelle 4-44: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L (Responderanalyse) bis Woche 96 229

Tabelle 4-45: Ergebnisse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 231

Tabelle 4-46: Ergebnisse zu Veränderung EQ-5D-3L Index Score aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 232

Tabelle 4-47: Ergebnisse zu Veränderung EQ VAS aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 233

Tabelle 4-48: Ergebnisse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 234

Tabelle 4-49: Ergebnisse zu Veränderung EQ-5D-3L Index Score aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 235

Tabelle 4-50: Ergebnisse zu Veränderung EQ VAS aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 236

Tabelle 4-51: Ergebnisse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 237

Tabelle 4-52: Ergebnisse zu Veränderung EQ-5D-3L Index Score aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 238

Tabelle 4-53: Ergebnisse zu Veränderung EQ VAS aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 239
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 249
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 in RCT mit dem zbAM 251
Tabelle 4-56: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (PCS und MCS) bis Woche 48 252
Tabelle 4-57: Ergebnisse zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109 (STB-Stratum), antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 253
Tabelle 4-58: Ergebnisse zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 aus RCT mit dem zbAM (Studie G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 254
Tabelle 4-59: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen 260
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zbAM 267
Tabelle 4-61: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$ bis Woche 48 269
Tabelle 4-62: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$ bis Woche 96 270
Tabelle 4-63: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Veränderung UACR bis Woche 48 270
Tabelle 4-64: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Veränderung UPCR bis Woche 48 271
Tabelle 4-65: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Veränderung UACR bis Woche 96 271
Tabelle 4-66: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Veränderung UPCR bis Woche 96 271
Tabelle 4-67: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte bis Woche 48 272
Tabelle 4-68: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule bis Woche 48 272
Tabelle 4-69: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte bis Woche 96 273
Tabelle 4-70: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule bis Woche 96 273
Tabelle 4-71: Ergebnisse zu Mortalität aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 279

Tabelle 4-72: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 280

Tabelle 4-73: Ergebnisse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 281

Tabelle 4-74: Ergebnisse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 282

Tabelle 4-75: Ergebnisse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 283

Tabelle 4-76: Ergebnisse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 284

Tabelle 4-77: Ergebnisse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 285

Tabelle 4-78: Ergebnisse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 286

Tabelle 4-79: Ergebnisse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 287

Tabelle 4-80: Ergebnisse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 288

Tabelle 4-81: Ergebnisse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 289

Tabelle 4-82: Ergebnisse zu Veränderung $eGFR_{CG}$ aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 290

Tabelle 4-83: Ergebnisse zu Abnahme $eGFR_{CG} \geq 25\%$ aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 292

Tabelle 4-84: Ergebnisse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 292

Tabelle 4-85: Ergebnisse zu Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr} \geq 25\%$ aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 294

Tabelle 4-86: Ergebnisse zu Veränderung UACR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 295

Tabelle 4-87: Ergebnisse zu Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 296

Tabelle 4-88: Ergebnisse zu Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 297

Tabelle 4-89: Ergebnisse zu Veränderung UPCR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 298

Tabelle 4-90: Ergebnisse zu Verschlechterung UPCR (von <150 auf ≥150 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0102 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 299

Tabelle 4-91: Ergebnisse zu Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 300

Tabelle 4-92: Ergebnisse zu Verbesserung UPCR (von ≥150 auf <150 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0102 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 300

Tabelle 4-93: Ergebnisse zu Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 301

Tabelle 4-94: Ergebnisse zu Veränderung U-RBP:CR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 302

Tabelle 4-95: Ergebnisse zu Veränderung U-B2M:CR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 303

Tabelle 4-96: Ergebnisse zu Augenerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 304

Tabelle 4-97: Ergebnisse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48 305

Tabelle 4-98: Ergebnisse zu Osteoporose (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 306

Tabelle 4-99: Ergebnisse zu Osteopenie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 307

Tabelle 4-100: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 48)..... 308

Tabelle 4-101: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 48)..... 309

Tabelle 4-102: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 48)..... 310

Tabelle 4-103: Ergebnisse zu Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 48)..... 311

Tabelle 4-104: Ergebnisse zu Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 48)..... 312

Tabelle 4-105: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Hüfte nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 48)..... 313

Tabelle 4-106: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Hüfte nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0104, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 48)..... 314

Tabelle 4-107: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Hüfte nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 48)..... 314

Tabelle 4-108: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Hüfte nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 48)..... 315

Tabelle 4-109: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 48)..... 316

Tabelle 4-110: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 48)..... 317

Tabelle 4-111: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 48)..... 318

Tabelle 4-112: Ergebnisse zu Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 48) 319

Tabelle 4-113: Ergebnisse zu Verschlechterung Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 48) 320

Tabelle 4-114: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Wirbelsäule nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 48) 321

Tabelle 4-115: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Wirbelsäule nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0104, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 48) 321

Tabelle 4-116: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Wirbelsäule nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 48) 322

Tabelle 4-117: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Wirbelsäule nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 48) 322

Tabelle 4-118: Ergebnisse zu Health Utilization Assessment aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 324

Tabelle 4-119: Ergebnisse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 325

Tabelle 4-120: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) in Studie G292-0102 (randomisierte Phase) 327

Tabelle 4-121: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) in Studie G292-0104 (Woche 48) 327

Tabelle 4-122: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) in Studie G292-0111 (Woche 48) 328

Tabelle 4-123: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) in Studie G299-0102 331

Tabelle 4-124: Ergebnisse zu Mortalität aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 332

Tabelle 4-125: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 333

Tabelle 4-126: Ergebnisse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 334

Tabelle 4-127: Ergebnisse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 335

Tabelle 4-128: Ergebnisse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 336

Tabelle 4-129: Ergebnisse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 337

Tabelle 4-130: Ergebnisse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 338

Tabelle 4-131: Ergebnisse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 339

Tabelle 4-132: Ergebnisse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 340

Tabelle 4-133: Ergebnisse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 341

Tabelle 4-134: Ergebnisse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 342

Tabelle 4-135: Ergebnisse zu Veränderung $eGFR_{CG}$ aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 343

Tabelle 4-136: Ergebnisse zu Abnahme $eGFR_{CG}$ ≥25% aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 343

Tabelle 4-137: Ergebnisse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 344

Tabelle 4-138: Ergebnisse zu Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25% aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 345

Tabelle 4-139: Ergebnisse zu Veränderung UACR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 346

Tabelle 4-140: Ergebnisse zu Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 346

Tabelle 4-141: Ergebnisse zu Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 347

Tabelle 4-142: Ergebnisse zu Veränderung UPCR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 347

Tabelle 4-143: Ergebnisse zu Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 348

Tabelle 4-144: Ergebnisse zu Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 349

Tabelle 4-145: Ergebnisse zu Veränderung U-RBP:CR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 349

Tabelle 4-146: Ergebnisse zu Veränderung U-B2M:CR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 350

Tabelle 4-147: Ergebnisse zu Augenerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 351

Tabelle 4-148: Ergebnisse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 352

Tabelle 4-149: Ergebnisse zu Osteoporose (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 353

Tabelle 4-150: Ergebnisse zu Osteopenie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 354

Tabelle 4-151: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 96) 354

Tabelle 4-152: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 96) 355

Tabelle 4-153: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 96) 356

Tabelle 4-154: Ergebnisse zu Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 96) 356

Tabelle 4-155: Ergebnisse zu Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 96) 357

Tabelle 4-156: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Hüfte nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0104, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 96) 358

Tabelle 4-157: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Hüfte nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 96) 358

Tabelle 4-158: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 96) . 359

Tabelle 4-159: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 96) 360

Tabelle 4-160: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 96) 360

Tabelle 4-161: Ergebnisse zu Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 96) 361

Tabelle 4-162: Ergebnisse zu Verschlechterung Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 96) 362

Tabelle 4-163: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Wirbelsäule nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0104, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 96) 363

Tabelle 4-164: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Wirbelsäule nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 96) 363

Tabelle 4-165: Ergebnisse zu Health Utilization Assessment aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 364

Tabelle 4-166: Ergebnisse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 366

Tabelle 4-167: AIDS-definierende Ereignisse in Studie G292-0104 (Woche 96)..... 367
Tabelle 4-168: AIDS-definierende Ereignisse in Studie G292-0111 (Woche 96)..... 368
Tabelle 4-169: Ergebnisse zu Mortalität aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 370
Tabelle 4-170: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 371
Tabelle 4-171: Ergebnisse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)..... 372
Tabelle 4-172: Ergebnisse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 373
Tabelle 4-173: Ergebnisse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)..... 374
Tabelle 4-174: Ergebnisse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 375
Tabelle 4-175: Ergebnisse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 376
Tabelle 4-176: Ergebnisse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)..... 377
Tabelle 4-177: Ergebnisse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)..... 378
Tabelle 4-178: Ergebnisse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)..... 379
Tabelle 4-179: Ergebnisse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)..... 380
Tabelle 4-180: Ergebnisse zu Veränderung $eGFR_{CG}$ aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 381
Tabelle 4-181: Ergebnisse zu Abnahme $eGFR_{CG} \geq 25\%$ aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)..... 382
Tabelle 4-182: Ergebnisse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 382

Tabelle 4-183: Ergebnisse zu Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25% aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 383

Tabelle 4-184: Ergebnisse zu Veränderung UACR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 384

Tabelle 4-185: Ergebnisse zu Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 385

Tabelle 4-186: Ergebnisse zu Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 386

Tabelle 4-187: Ergebnisse zu Veränderung UPCR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 387

Tabelle 4-188: Ergebnisse zu Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 388

Tabelle 4-189: Ergebnisse zu Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 389

Tabelle 4-190: Ergebnisse zu Veränderung U-RBP:CR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 389

Tabelle 4-191: Ergebnisse zu Veränderung U-B2M:CR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 390

Tabelle 4-192: Ergebnisse zu Augenerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 391

Tabelle 4-193: Ergebnisse zu Knochenfrakturen aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 392

Tabelle 4-194: Ergebnisse zu Osteoporose (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 393

Tabelle 4-195: Ergebnisse zu Osteopenie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Safety-Population, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Woche 48) 394

Tabelle 4-196: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 48) 395

Tabelle 4-197: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 48)..... 395

Tabelle 4-198: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 48)..... 396

Tabelle 4-199: Ergebnisse zu Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 48)..... 397

Tabelle 4-200: Ergebnisse zu Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 48)..... 398

Tabelle 4-201: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Hüfte nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109 (STB-Stratum), antiretroviral vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 48) 399

Tabelle 4-202: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Hüfte nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 48)..... 399

Tabelle 4-203: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 48) . 400

Tabelle 4-204: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 48) 401

Tabelle 4-205: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 48)..... 402

Tabelle 4-206: Ergebnisse zu Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 48)..... 403

Tabelle 4-207: Ergebnisse zu Verschlechterung Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 48)..... 404

Tabelle 4-208: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Wirbelsäule nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109 (STB-Stratum), antiretroviral vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 48) 405

Tabelle 4-209: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Wirbelsäule nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 48) 405

Tabelle 4-210: Ergebnisse zu Health Utilization Assessment aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 406

Tabelle 4-211: Ergebnisse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 408

Tabelle 4-212: AIDS-definierende Erkrankungen im STB-Stratum der Studie G292-0109 (Woche 48)[24] 409

Tabelle 4-213: AIDS-definierende Erkrankungen in Studie G311-1089 (Woche 48) 410

Tabelle 4-214: Präspezifizierte Subgruppenanalysen in den eingeschlossenen Studien 495

Tabelle 4-215: p-Werte der Interaktionstests zu dem Vergleich von FTC/TAF vs. FTC/TDF, jeweils in Kombination mit EVG/co (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, basierend auf dem OR, POR oder MD, Woche 48) 501

Tabelle 4-216: p-Werte der Interaktionstests zu dem Vergleich von FTC/TAF vs. FTC/TDF, jeweils in Kombination mit EVG/co (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, basierend auf dem OR oder MD, Woche 96) . 504

Tabelle 4-217: Präspezifizierte Subgruppenanalysen in den eingeschlossenen Studien 526

Tabelle 4-218: p-Werte der Interaktionstests zu dem Vergleich FTC/TAF vs. FTC/TDF (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, basierend auf dem OR, POR oder MD, Woche 48) 531

Tabelle 4-219: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48) 542

Tabelle 4-220: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48) 544

Tabelle 4-221: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48) 545

Tabelle 4-222: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48) 547

Tabelle 4-223: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem

zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48) 548

Tabelle 4-224: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48) 550

Tabelle 4-225: Subgruppenanalyse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) unter Ausschluss der Studie G292-0102, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48) 551

Tabelle 4-226: Subgruppenanalyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 552

Tabelle 4-227: Subgruppenanalyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 554

Tabelle 4-228: Subgruppenanalyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach Rasse zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) ... 555

Tabelle 4-229: Subgruppenanalyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 557

Tabelle 4-230: Subgruppenanalyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 558

Tabelle 4-231: Subgruppenanalyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) ... 560

Tabelle 4-232: Subgruppenanalyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) ... 563

Tabelle 4-233: Subgruppenanalyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 564

Tabelle 4-234: Subgruppenanalyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) ... 566

Tabelle 4-235: Subgruppenanalyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 569

Tabelle 4-236: Subgruppenanalyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)..... 570

Tabelle 4-237: Subgruppenanalyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 571

Tabelle 4-238: Subgruppenanalyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 572

Tabelle 4-239: Subgruppenanalyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 573

Tabelle 4-240: Subgruppenanalyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)..... 574

Tabelle 4-241: Subgruppenanalyse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 575

Tabelle 4-242: Ergebnisse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)..... 576

Tabelle 4-243: Ergebnisse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 577

Tabelle 4-244: Subgruppenanalyse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 578

Tabelle 4-245: Subgruppenanalyse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)..... 579

Tabelle 4-246: Subgruppenanalyse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 580

Tabelle 4-247: Subgruppenanalyse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)..... 581

Tabelle 4-248: Subgruppenanalyse zu Augenerkrankungen (SOC) unter Ausschluss der Studie G292-0102, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)..... 582

Tabelle 4-249: Subgruppenanalyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)..... 583

Tabelle 4-250: Subgruppenanalyse zu Osteoporose (PT), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)..... 586

Tabelle 4-251: Subgruppenanalyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 48) 587

Tabelle 4-252: Subgruppenanalyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte, stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 48)..... 589

Tabelle 4-253: Subgruppenanalyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 48)..... 590

Tabelle 4-254: Subgruppenanalyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 48)..... 591

Tabelle 4-255: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96) 592

Tabelle 4-256: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96) 593

Tabelle 4-257: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96) 594

Tabelle 4-258: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)..... 596

Tabelle 4-259: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96) 597

Tabelle 4-260: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien

G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96) 599

Tabelle 4-261: Subgruppenanalyse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)..... 600

Tabelle 4-262: Subgruppenanalyse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT mit dem zbAM (G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96) 601

Tabelle 4-263: Subgruppenanalyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 602

Tabelle 4-264: Subgruppenanalyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 603

Tabelle 4-265: Subgruppenanalyse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 605

Tabelle 4-266: Subgruppenanalyse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)..... 606

Tabelle 4-267: Subgruppenanalyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)..... 608

Tabelle 4-268: Subgruppenanalyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)..... 609

Tabelle 4-269: Subgruppenanalyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)..... 611

Tabelle 4-270: Subgruppenanalyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 612

Tabelle 4-271: Subgruppenanalyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 614

Tabelle 4-272: Subgruppenanalyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 615

Tabelle 4-273: Subgruppenanalyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)..... 617

Tabelle 4-274: Ergebnisse zu Veränderung $eGFR_{CG}$, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 618

Tabelle 4-275: Ergebnisse zu Veränderung $eGFR_{CG}$, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 619

Tabelle 4-276: Ergebnisse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)..... 620

Tabelle 4-277: Ergebnisse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 621

Tabelle 4-278: Ergebnisse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 622

Tabelle 4-279: Ergebnisse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 623

Tabelle 4-280: Ergebnisse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 624

Tabelle 4-281: Ergebnisse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)..... 625

Tabelle 4-282: Ergebnisse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 626

Tabelle 4-283: Ergebnisse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96) 627

Tabelle 4-284: Ergebnisse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)..... 628

Tabelle 4-285: Subgruppenanalyse zu Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)..... 629

Tabelle 4-286: Subgruppenanalyse zu Osteoporose (PT), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)..... 630

Tabelle 4-287: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte, stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 96) 632

Tabelle 4-288: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48) 633

Tabelle 4-289: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48) 634

Tabelle 4-290: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48) 635

Tabelle 4-291: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48) 637

Tabelle 4-292: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48) 638

Tabelle 4-293: Subgruppenanalyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 640

Tabelle 4-294: Subgruppenanalyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 641

Tabelle 4-295: Subgruppenanalyse zu Veränderung MCS (SF-36), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 643

Tabelle 4-296: Subgruppenanalyse zu Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 644

Tabelle 4-297: Subgruppenanalyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 645

Tabelle 4-298: Subgruppenanalyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109

(STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 647

Tabelle 4-299: Subgruppenanalyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 649

Tabelle 4-300: Subgruppenanalyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 650

Tabelle 4-301: Subgruppenanalyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 652

Tabelle 4-302: Subgruppenanalyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 653

Tabelle 4-303: Subgruppenanalyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 654

Tabelle 4-304: Subgruppenanalyse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 655

Tabelle 4-305: Subgruppenanalyse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 655

Tabelle 4-306: Subgruppenanalyse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 656

Tabelle 4-307: Subgruppenanalyse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 657

Tabelle 4-308: Subgruppenanalyse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 658

Tabelle 4-309: Subgruppenanalyse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 659

Tabelle 4-310: Subgruppenanalyse zu Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 660

Tabelle 4-311: Subgruppenanalyse zu Knochenfrakturen, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 662

Tabelle 4-312: Subgruppenanalyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 664

Tabelle 4-313: Subgruppenanalyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 665

Tabelle 4-314: Subgruppenanalyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48) 666

Tabelle 4-315: Subgruppenanalyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 48) 668

Tabelle 4-316: Subgruppenanalyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 48) 669

Tabelle 4-317: Subgruppenanalyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 48) 670

Tabelle 4-318: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 702

Tabelle 4-319: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 703

Tabelle 4-320: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 703

Tabelle 4-321: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 704

Tabelle 4-322: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 704

Tabelle 4-323: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 706

Tabelle 4-324: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 707

Tabelle 4-325: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 707

Tabelle 4-326: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zbAM 709

Tabelle 4-327: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zbAM 711

Tabelle 4-328: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zbAM 713

Tabelle 4-329: Studienpool – Studien mit dem zbAM 714

Tabelle 4-330: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM 716
Tabelle 4-331: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM 717
Tabelle 4-332: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Alter, Geschlecht, Baseline BMI; Safety-Population) 717
Tabelle 4-333: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Rasse; Safety-Population) 718
Tabelle 4-334: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Rasse; Safety-Population) (Fortsetzung) 718
Tabelle 4-335: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Baseline HIV-1-RNA; Safety-Population) 719
Tabelle 4-336: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Baseline CD4-Zellzahl; Safety-Population) 719
Tabelle 4-337: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Krankheitsstatus zu Baseline, Baseline eGFR/eGFR$_{CG}$; Safety-Population) 720
Tabelle 4-338: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Patientendisposition, FTC/TAF in Kombination mit EVG/co) 720
Tabelle 4-339: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM 724
Tabelle 4-340: Operationalisierung von Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) – weitere Untersuchungen 725
Tabelle 4-341: Ergebnisse für Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <50 Kopien/mL) aus weitere Untersuchungen mit dem zbAM (FAS-Population) 727
Tabelle 4-342: Operationalisierung von Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) – weitere Untersuchungen 728
Tabelle 4-343: Ergebnisse für Veränderung CD4-Zellzahl aus weitere Untersuchungen mit dem zbAM (FAS-Population) 729
Tabelle 4-344: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen 730
Tabelle 4-345: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Safety-Population) 733
Tabelle 4-346: Ausmaß des Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber FTC/TDF jeweils in Kombination mit EVG/co bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten auf Endpunktebene 746
Tabelle 4-347: Abwägung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF, jeweils in Kombination mit EVG/co bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten 771
Tabelle 4-348: Ausmaß des Zusatznutzens von FTC/TAF gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie, jeweils in Kombination mit einem dritten Partner, bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten auf Endpunktebene 773

Tabelle 4-349: Abwägung des Zusatznutzens und geringeren Nutzens von FTC/TAF im Vergleich zu individueller antiretroviraler Therapie bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten 789
Tabelle 4-350: Zusatznutzenableitung – Gesamtzusammenfassung 790
Tabelle 4-351: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 794
Tabelle 4-352: GFR-Kategorien nach KDIGO 2012 805
Tabelle 4-353: Übersicht zur klinischen Evidenz zur Korrelation von eGFR und Proteinurie und klinischen Endpunkten bei nicht-HIV-Infizierten und HIV-Infizierten 809
Tabelle 4-354: Übersicht zur klinischen Evidenz zur Korrelation von Veränderungen der Knochendichte und klinischen Endpunkten bei nicht-HIV-Infizierten und HIV-Infizierten 834
Tabelle 4-355: Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 21. März 2016 861
Tabelle 4-356: Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 bis heute: 21. März 2016 862
Tabelle 4-357: Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 21. März 2016 863
Tabelle 4-358: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten 868
Tabelle 4-359: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten 868
Tabelle 4-360: Überblick der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral vorbehandelte Patienten 880
Tabelle 4-361: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral vorbehandelte Patienten 881
Tabelle 4-362 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G292-0102 895
Tabelle 4-363 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G292-0104 909
Tabelle 4-364 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G292-0106 924
Tabelle 4-365 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G292-0109 936
Tabelle 4-366 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G292-0111 954
Tabelle 4-367 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G292-0112 970
Tabelle 4-368 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G299-0102 983
Tabelle 4-369 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G311-1089 997
Tabelle 4-370 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie G292-0102 1013
Tabelle 4-371 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie G292-0104 1019
Tabelle 4-372 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie G292-0109 1026

Tabelle 4-373 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie G292-0111 1034
Tabelle 4-374 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie G299-0102 1041
Tabelle 4-375 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie G311-1089 1048

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Relation zwischen Veränderung CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod) ... 112

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM ... 144

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten ... 145

Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten ... 146

Abbildung 5: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 208

Abbildung 6: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (Snapshot) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 208

Abbildung 7: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (Snapshot) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 209

Abbildung 8: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (Snapshot) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 209

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot zur Zeit bis zum vorzeitigen Therapieabbruch (Studie 299-0102) [132] ... 210

Abbildung 10: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (Snapshot) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 210

Abbildung 11: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (Snapshot) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 211

Abbildung 12: Meta-Analyse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (LOCF-Imputation, MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 223

Abbildung 13: Meta-Analyse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 223

Abbildung 14: Meta-Analyse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (LOCF-Imputation, MD, REM, Woche 48, unter Ausschluss der Studie G292-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 223

Abbildung 15: Meta-Analyse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, unter Ausschluss der Studie G292-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 224

Abbildung 16: Meta-Analyse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (LOCF-Imputation, MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 224

Abbildung 17: Meta-Analyse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 224
Abbildung 18: Meta-Analyse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (LOCF-Imputation, MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 225
Abbildung 19: Meta-Analyse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 225
Abbildung 20: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 240
Abbildung 21: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 241
Abbildung 22: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Keine Veränderung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 241
Abbildung 23: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Keine Veränderung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 241
Abbildung 24: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 242
Abbildung 25: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 242
Abbildung 26: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 242
Abbildung 27: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 243
Abbildung 28: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Keine Veränderung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 243
Abbildung 29: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Keine Veränderung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 243
Abbildung 30: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 244

Abbildung 31: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 244
Abbildung 32: Meta-Analyse zu Veränderung EQ-5D-3L Index Score aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 244
Abbildung 33: Meta-Analyse zu Veränderung EQ-5D-3L Index Score aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 245
Abbildung 34: Meta-Analyse zu Veränderung EQ VAS aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 245
Abbildung 35: Meta-Analyse zu Veränderung EQ VAS aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 245
Abbildung 36: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 246
Abbildung 37: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 246
Abbildung 38: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Keine Veränderung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 247
Abbildung 39: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Keine Veränderung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 247
Abbildung 40: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 247
Abbildung 41: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 248
Abbildung 42: Meta-Analyse zu Veränderung EQ-5D-3L Index Score aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 248
Abbildung 43: Meta-Analyse zu Veränderung EQ VAS aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 248
Abbildung 44: Meta-Analyse zu Veränderung PCS (SF-36) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 256
Abbildung 45: Meta-Analyse zu Veränderung MCS (SF-36) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 256
Abbildung 46: Meta-Analyse zu Veränderung Körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 257

Abbildung 47: Meta-Analyse zu Veränderung Körperliche Rollenfunktion (SF-36) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 257
Abbildung 48: Meta-Analyse zu Veränderung Körperliche Schmerzen (SF-36) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 257
Abbildung 49: Meta-Analyse zu Veränderung Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (SF-36) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 258
Abbildung 50: Meta-Analyse zu Veränderung Vitalität (SF-36) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 258
Abbildung 51: Meta-Analyse zu Veränderung Soziale Funktionsfähigkeit (SF-36) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 259
Abbildung 52: Meta-Analyse zu Veränderung Emotionale Rollenfunktion (SF-36) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 259
Abbildung 53: Meta-Analyse zu Veränderung Psychisches Wohlbefinden (SF-36) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 259
Abbildung 54: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 413
Abbildung 55: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 413
Abbildung 56: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 413
Abbildung 57: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 414
Abbildung 58: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 414
Abbildung 59: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 414
Abbildung 60: Meta-Analyse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 415
Abbildung 61: Meta-Analyse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 415
Abbildung 62: Meta-Analyse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 415

Abbildung 63: Meta-Analyse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 416
Abbildung 64: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 416
Abbildung 65: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 416
Abbildung 66: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 417
Abbildung 67: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 417
Abbildung 68: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 417
Abbildung 69: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 418
Abbildung 70: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 418
Abbildung 71: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 418
Abbildung 72: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 419
Abbildung 73: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 419
Abbildung 74: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 420
Abbildung 75: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 420
Abbildung 76: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 420
Abbildung 77: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 421

Abbildung 78: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 421
Abbildung 79: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 421
Abbildung 80: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 422
Abbildung 81: Meta-Analyse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 422
Abbildung 82: Meta-Analyse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 422
Abbildung 83: Meta-Analyse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 423
Abbildung 84: Meta-Analyse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 423
Abbildung 85: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 423
Abbildung 86: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 424
Abbildung 87: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 424
Abbildung 88: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 424
Abbildung 89: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 425
Abbildung 90: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 425
Abbildung 91: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 426
Abbildung 92: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 426

Abbildung 93: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 426
Abbildung 94: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 427
Abbildung 95: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, unter Ausschluss der Studie G292-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 427
Abbildung 96: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 427
Abbildung 97: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 428
Abbildung 98: Meta-Analyse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 428
Abbildung 99: Meta-Analyse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 428
Abbildung 100: Meta-Analyse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 429
Abbildung 101: Meta-Analyse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 429
Abbildung 102: Meta-Analyse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 429
Abbildung 103: Meta-Analyse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 430
Abbildung 104: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$ aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 430
Abbildung 105: Meta-Analyse zu Abnahme $eGFR_{CG} \geq 25\%$ aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 430
Abbildung 106: Meta-Analyse Abnahme $eGFR_{CG} \geq 25\%$ aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 431
Abbildung 107: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$ aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 431
Abbildung 108: Meta-Analyse zu Abnahme $eGFR_{CG} \geq 25\%$ aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 431

Abbildung 109: Meta-Analyse zu Abnahme $eGFR_{CG}$ ≥25% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 432

Abbildung 110: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 432

Abbildung 111: Meta-Analyse Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 432

Abbildung 112: Meta-Analyse zu Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 433

Abbildung 113: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 433

Abbildung 114: Meta-Analyse zu Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 433

Abbildung 115: Meta-Analyse zu Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 434

Abbildung 116: Meta-Analyse zu Veränderung UACR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 434

Abbildung 117: Meta-Analyse zu Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 434

Abbildung 118: Meta-Analyse zu Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 435

Abbildung 119: Meta-Analyse zu Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 435

Abbildung 120: Meta-Analyse zu Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 435

Abbildung 121: Meta-Analyse zu Veränderung UACR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 436

Abbildung 122: Meta-Analyse zu Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96 , antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 436

Abbildung 123: Meta-Analyse zu Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 436

Abbildung 124: Meta-Analyse zu Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 437

Abbildung 125: Meta-Analyse zu Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 437

Abbildung 126: Meta-Analyse zu Veränderung UPCR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 437
Abbildung 127: Meta-Analyse zu Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 438
Abbildung 128: Meta-Analyse zu Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 438
Abbildung 129: Meta-Analyse zu Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 438
Abbildung 130: Meta-Analyse zu Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 439
Abbildung 131: Meta-Analyse zu Veränderung UPCR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 439
Abbildung 132: Meta-Analyse zu Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 439
Abbildung 133: Meta-Analyse zu Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 440
Abbildung 134: Meta-Analyse zu Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 440
Abbildung 135: Meta-Analyse zu Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 440
Abbildung 136: Meta-Analyse zu Veränderung U-RBP:CR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 441
Abbildung 137: Meta-Analyse zu Veränderung U-RBP:CR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 441
Abbildung 138: Meta-Analyse zu Veränderung U-B2M:CR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 442
Abbildung 139: Meta-Analyse zu Veränderung U-B2M:CR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, unter Ausschluss der Studie G292-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 442
Abbildung 140: Meta-Analyse zu Veränderung U-B2M:CR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 442
Abbildung 141: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 443

Abbildung 142: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 443
Abbildung 143: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, unter Ausschluss der Studie G292-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 444
Abbildung 144: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 444
Abbildung 145: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 444
Abbildung 146: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 445
Abbildung 147: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 445
Abbildung 148: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 445
Abbildung 149: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 446
Abbildung 150: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 446
Abbildung 151: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 446
Abbildung 152: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 447
Abbildung 153: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 447
Abbildung 154: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 447
Abbildung 155: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 448
Abbildung 156: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 448
Abbildung 157: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 449
Abbildung 158: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 449
Abbildung 159: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (LOCF-Imputation, MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 449
Abbildung 160: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 450

Abbildung 161: Meta-Analyse zu der Prozentualen Veränderung Knochendichte in der Hüfte (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 450

Abbildung 162: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 451

Abbildung 163: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 451

Abbildung 164: Meta-Analyse zu Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 451

Abbildung 165: Meta-Analyse zu Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 452

Abbildung 166: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (LOCF-Imputation, MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 452

Abbildung 167: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 452

Abbildung 168: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 453

Abbildung 169: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 453

Abbildung 170: Meta-Analyse Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 453

Abbildung 171: Meta-Analyse zu Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 454

Abbildung 172: Meta-Analyse zu Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 454

Abbildung 173: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (LOCF-Imputation, MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 455

Abbildung 174: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 455

Abbildung 175: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 455

Abbildung 176: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 456

Abbildung 177: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 456

Abbildung 178: Meta-Analyse zu Verschlechterung der Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 457

Abbildung 179: Meta-Analyse zu Verschlechterung der Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 457

Abbildung 180: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (LOCF-Imputation, MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 457

Abbildung 181: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 458

Abbildung 182: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 458

Abbildung 183: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 459

Abbildung 184: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 459

Abbildung 185: Meta-Analyse zu Verschlechterung der Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder

Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 459
Abbildung 186: Meta-Analyse zu Verschlechterung der Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 460
Abbildung 187: Meta-Analyse zu Hospitalisierungen aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 460
Abbildung 188: Meta-Analyse zu Hospitalisierungen aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 460
Abbildung 189: Meta-Analyse zu Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 461
Abbildung 190: Meta-Analyse zu Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 461
Abbildung 191: Meta-Analyse zu Ungeplante Besuche beim Spezialisten aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 461
Abbildung 192: Meta-Analyse zu Ungeplante Besuche beim Spezialisten aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 462
Abbildung 193: Meta-Analyse zu Hospitalisierung aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 462
Abbildung 194: Meta-Analyse zu Hospitalisierung aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 462
Abbildung 195: Meta-Analyse zu Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 463
Abbildung 196: Meta-Analyse zu Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 463
Abbildung 197: Meta-Analyse zu Ungeplante Besuche beim Spezialisten aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 463
Abbildung 198: Meta-Analyse zu Ungeplante Besuche beim Spezialisten aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 464
Abbildung 199: Meta-Analyse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 464

Abbildung 200: Meta-Analyse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 464
Abbildung 201: Meta-Analyse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 465
Abbildung 202: Meta-Analyse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 465
Abbildung 203: Meta-Analyse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 465
Abbildung 204: Meta-Analyse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 466
Abbildung 205: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 467
Abbildung 206: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 467
Abbildung 207: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 467
Abbildung 208: Meta-Analyse zu die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 468
Abbildung 209: Meta-Analyse zu die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 468
Abbildung 210: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 468
Abbildung 211: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 469
Abbildung 212: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 469
Abbildung 213: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 469
Abbildung 214: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 470
Abbildung 215: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 470
Abbildung 216: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 470

Abbildung 217: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)..... 471
Abbildung 218: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)..... 471
Abbildung 219: Meta-Analyse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)..... 471
Abbildung 220: Meta-Analyse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)..... 472
Abbildung 221: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)..... 472
Abbildung 222: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)..... 472
Abbildung 223: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)..... 473
Abbildung 224: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)..... 473
Abbildung 225: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)..... 473
Abbildung 226: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)..... 474
Abbildung 227: Meta-Analyse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)..... 474
Abbildung 228: Meta-Analyse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)..... 474
Abbildung 229: Meta-Analyse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)..... 475
Abbildung 230: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$ aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 475
Abbildung 231: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 475
Abbildung 232: Meta-Analyse zu Veränderung UACR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 476

Abbildung 233: Meta-Analyse zu Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 476
Abbildung 234: Meta-Analyse zu Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 476
Abbildung 235: Meta-Analyse zu Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 477
Abbildung 236: Meta-Analyse zu Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 477
Abbildung 237: Meta-Analyse zu Veränderung UPCR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 477
Abbildung 238: Meta-Analyse zu Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 478
Abbildung 239: Meta-Analyse zu Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 478
Abbildung 240: Meta-Analyse zu Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 478
Abbildung 241: Meta-Analyse zu Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 479
Abbildung 242: Meta-Analyse zu Veränderung U-RBP:CR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 479
Abbildung 243: Meta-Analyse zu Veränderung U-B2M:CR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 479
Abbildung 244: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 480
Abbildung 245: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 480
Abbildung 246: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 481
Abbildung 247: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 481
Abbildung 248: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 481
Abbildung 249: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 482
Abbildung 250: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 482

Abbildung 251: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 482
Abbildung 252: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 483
Abbildung 253: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 483
Abbildung 254: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (LOCF-Imputation, MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 483
Abbildung 255: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 484
Abbildung 256: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 484
Abbildung 257: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)..... 485
Abbildung 258: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)..... 485
Abbildung 259: Meta-Analyse zu Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)..... 485
Abbildung 260: Meta-Analyse zu Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)..... 486
Abbildung 261: Meta-Analyse zu Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)..... 486
Abbildung 262: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (LOCF-Imputation, MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 487
Abbildung 263: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)..... 487
Abbildung 264: Meta-Analyse zu Prozentualen Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)..... 487

Abbildung 265: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 488
Abbildung 266: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 488
Abbildung 267: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 488
Abbildung 268: Meta-Analyse zu Verschlechterung der Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 489
Abbildung 269: Meta-Analyse zu Verschlechterung der Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 489
Abbildung 270: Meta-Analyse zu Hospitalisierungen aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 489
Abbildung 271: Meta-Analyse zu Hospitalisierungen aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 490
Abbildung 272: Meta-Analyse zu Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 490
Abbildung 273: Meta-Analyse zu Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 490
Abbildung 274: Meta-Analyse zu Ungeplante Besuche beim Spezialisten aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 491
Abbildung 275: Meta-Analyse zu Ungeplante Besuche beim Spezialisten aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 491
Abbildung 276: Meta-Analyse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 491
Abbildung 277: Meta-Analyse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 492
Abbildung 278: Meta-Analyse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 492
Abbildung 279: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 543

Abbildung 280: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 543

Abbildung 281: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 544

Abbildung 282: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 545

Abbildung 283: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 546

Abbildung 284: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 546

Abbildung 285: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 547

Abbildung 286: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 548

Abbildung 287: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 549

Abbildung 288: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 549

Abbildung 289: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 550

Abbildung 290: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 551

Abbildung 291: Meta-Analyse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) unter Ausschluss der Studie G292-0102, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 552

Abbildung 292: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 553

Abbildung 293: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 553

Abbildung 294: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 554
Abbildung 295: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 555
Abbildung 296: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 556
Abbildung 297: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 556
Abbildung 298: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 557
Abbildung 299: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 558
Abbildung 300: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 559
Abbildung 301: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 560
Abbildung 302: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 560
Abbildung 303: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 561
Abbildung 304: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 562
Abbildung 305: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 562
Abbildung 306: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 563
Abbildung 307: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 564

Abbildung 308: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 565

Abbildung 309: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 566

Abbildung 310: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 567

Abbildung 311: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 568

Abbildung 312: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) unter Ausschluss der Studie G292-0102, stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 568

Abbildung 313: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) unter Ausschluss der Studie G292-0102, stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 568

Abbildung 314: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 569

Abbildung 315: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 570

Abbildung 316: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 571

Abbildung 317: Meta-Analyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 572

Abbildung 318: Meta-Analyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 573

Abbildung 319: Meta-Analyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 574

Abbildung 320: Meta-Analyse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 575

Abbildung 321: Meta-Analyse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 576

Abbildung 322: Meta-Analyse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 577

Abbildung 323: Meta-Analyse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 578

Abbildung 324: Meta-Analyse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 579

Abbildung 325: Meta-Analyse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 580

Abbildung 326: Meta-Analyse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 581

Abbildung 327: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC) unter Ausschluss der Studie G292-0102, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 582

Abbildung 328: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC) unter Ausschluss der Studie G292-0102, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 583

Abbildung 329: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 584

Abbildung 330: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 585

Abbildung 331: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 585

Abbildung 332: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 586

Abbildung 333: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 587

Abbildung 334: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, LOCF-Imputation, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 588

Abbildung 335: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte, stratifiziert nach Ausgangsviruslast zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, LOCF-Imputation, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 589

Abbildung 336: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, LOCF-Imputation, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 590

Abbildung 337: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, LOCF-Imputation, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 591

Abbildung 338: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 592

Abbildung 339: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 593

Abbildung 340: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 594

Abbildung 341: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 594

Abbildung 342: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 595

Abbildung 343: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48) 595

Abbildung 344: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 596

Abbildung 345: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 597

Abbildung 346: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 598

Abbildung 347: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 598

Abbildung 348: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 599

Abbildung 349: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 600

Abbildung 350: Meta-Analyse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 601

Abbildung 351: Meta-Analyse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 602

Abbildung 352: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung), stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 603

Abbildung 353: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung), stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 603

Abbildung 354: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 604

Abbildung 355: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 604

Abbildung 356: Meta-Analyse zu die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 606

Abbildung 357: Meta-Analyse zu die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 606

Abbildung 358: Meta-Analyse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 607

Abbildung 359: Meta-Analyse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 607

Abbildung 360: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 608

Abbildung 361: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 609

Abbildung 362: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 610

Abbildung 363: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 610

Abbildung 364: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 611

Abbildung 365: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 612

Abbildung 366: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 613

Abbildung 367: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 613

Abbildung 368: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 614

Abbildung 369: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 615

Abbildung 370: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 616

Abbildung 371: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) 616

Abbildung 372: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 617

Abbildung 373: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 618

Abbildung 374: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$, stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 619

Abbildung 375: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 619

Abbildung 376: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 620

Abbildung 377: Meta-Analyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)..... 621

Abbildung 378: Meta-Analyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 622

Abbildung 379: Meta-Analyse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 623

Abbildung 380: Meta-Analyse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 624

Abbildung 381: Meta-Analyse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 625

Abbildung 382: Meta-Analyse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 626

Abbildung 383: Meta-Analyse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 627

Abbildung 384: Meta-Analyse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 628

Abbildung 385: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 629

Abbildung 386: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 630

Abbildung 387: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 631

Abbildung 388: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 631

Abbildung 389: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte, stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, LOCF-Imputation, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) ... 632

Abbildung 390: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 633

Abbildung 391: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 634

Abbildung 392: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 635

Abbildung 393: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 635

Abbildung 394: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 636

Abbildung 395: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 636

Abbildung 396: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 637

Abbildung 397: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 638

Abbildung 398: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 639

Abbildung 399: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 639

Abbildung 400: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 640

Abbildung 401: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 641

Abbildung 402: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 642

Abbildung 403: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 642

Abbildung 404: Meta-Analyse zu Veränderung MCS (SF-36), stratifiziert nach Alter; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 643

Abbildung 405: Meta-Analyse zu Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 644

Abbildung 406: Meta-Analyse zu Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 645

Abbildung 407: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 646

Abbildung 408: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 646

Abbildung 409: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 648

Abbildung 410: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 648

Abbildung 411: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 648

Abbildung 412: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 649

Abbildung 413: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 650

Abbildung 414: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 650

Abbildung 415: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 651

Abbildung 416: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 651

Abbildung 417: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 653

Abbildung 418: Meta-Analyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 654

Abbildung 419: Meta-Analyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 654

Abbildung 420: Meta-Analyse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 655

Abbildung 421: Meta-Analyse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 656

Abbildung 422: Meta-Analyse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 657

Abbildung 423: Meta-Analyse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 658

Abbildung 424: Meta-Analyse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 659

Abbildung 425: Meta-Analyse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 660

Abbildung 426: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 661

Abbildung 427: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 661

Abbildung 428: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 662

Abbildung 429: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 663

Abbildung 430: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 663

Abbildung 431: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 664

Abbildung 432: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 665

Abbildung 433: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 666

Abbildung 434: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 666

Abbildung 435: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) 667

Abbildung 436: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 667
Abbildung 437: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, LOCF-Imputation, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 668
Abbildung 438: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule, stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, LOCF-Imputation, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 669
Abbildung 439: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, LOCF-Imputation, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten) ... 670
Abbildung 440: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM ... 712
Abbildung 441: Relation zwischen Veränderung CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod) ... 799
Abbildung 442: Konzeptionelles Modell der CKD (modifiziert KDIGO 2012) ... 800
Abbildung 443: Prognose der CKD nach GFR und Albumin-Kategorie ... 801
Abbildung 444: Beziehung zwischen Albuminurie- und Proteinurie-Kategorien (da die Kreatinin-Ausscheidung mit Alter, Geschlecht, Rasse und Ernährung variiert, stellt der Zusammenhang eine Annährung dar) ... 803
Abbildung 445: Normale GFR-Werte nach Alter und Geschlecht (GFR gemessen als Inulin-Clearance) ... 806
Abbildung 446: Hazard Ratios und 95%-KI für Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität nach eGFR und UACR ... 807
Abbildung 447: Definition der Osteoporose (nach WHO) ... 832
Abbildung 448: Flow-Chart der Studie G292-0102 ... 908
Abbildung 449: Flow-Chart der Studie G292-0104 ... 923
Abbildung 450: Flow-Chart der Studie G292-0106 ... 935
Abbildung 451: Flow-Chart der Studie G292-0109 ... 953
Abbildung 452: Flow-Chart der Studie G292-0111 ... 969
Abbildung 453: Flow-Chart der Studie G292-0112 ... 982
Abbildung 454: Flow-Chart der Studie G299-0102 ... 996
Abbildung 455: Flow-Chart der Studie G311-1089 ... 1011

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/b	Geboostert
/co	Geboostert mit Cobicistat
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ACR	Albumin/ Kreatinin Ratio (Albumin-Creatinine Ratio)
AER	Albumin-Ausscheidungsrate (Albumin Excretion Rate)
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
aIRR	Adjusted Incidence Rate Ratio
AKI	Akute Nierenverletzung (Acute Kidney Injury)
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
ARR	Risikodifferenz
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATV	Atazanavir
AUC	Area under the Curve
B2M	Beta-2-Mikroglobulin
BMI	Body Mass Index
COBI	Cobicistat
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
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
DAGNÄ	Deutsche Arbeitsgemeinschaft der niedergelassenen Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter
DHHS	Department of Health and Human Services
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information

Abkürzung	**Bedeutung**
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry)
EACS	Europäische AIDS-Gesellschaft (European AIDS Clinical Society)
eCRF	Electronic Case Report Form
EFV	Efavirenz
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
$eGFR_{CG}$	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (Kreatinin-Clearance)
$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
$eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$	Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
$eGFR_{cysC}$	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cystatin C Methode
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EOL	End of Life
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D(-3L)	EuroQol-5 Dimensionen(-3 Level) Gesundheitsfragebogen
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (End-Stage Renal Disease)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
FEM	Modell mit festen Effekten
FEPO4	Fraktionierte Exkretion von Phosphat (Fractional Excretion of Phosphate)
FEUA	Fraktionierte Exkretion von Harnsäure (Fractional Excretion of Uric Acid)

Abkürzung	**Bedeutung**
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FU	Follow up
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	High-Density-Lipoprotein
HIV-1	Humanes Immundefizienzvirus Typ 1
HIV-TSQ	HIV Treatment Satisfaction Questionnaire
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HR	Hazard Ratio
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
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IDSA	Infectious Diseases Society of America
INI	Integrase-Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRIS	Immunrekonstitutionssyndrom
ITT	Intention-to-treat
IVRS/ IWRS	Interaktives Sprach-/ Webdialogsystem (Interactive Voice/ Web Response System)
k.A.	Keine Angaben
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI/ CI	Konfidenzintervall
KS	Kaposi-Sarkom

Abkürzung	**Bedeutung**
LDL	Low-Density Lipoprotein
LOCF	Last Observation Carried Forward
LPV	Lopinavir
MAC	Mycobacterium avium complex
MCS	Mentaler Summenscore (Mental Component Summary)
MD	Mittelwertdifferenz
MDRD	Modification of Diet Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MH	Mantel-Haenszel
MID	Minimal Important Difference
MTC	Mixed Treatment Comparison
MVC	Maraviroc
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten in der Analyse
n	Anzahl Patienten in der Kategorie/ mit Ereignis
n.b.	Nicht berechenbar
n.z.	Nicht zutreffend
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
OR	Odds Ratio
PAD	Periphere arterielle Erkrankung
PBMC	Periphere mononukleäre Blutzellen (Peripheral Blood Mononuclear Cells)
PCR	Protein/ Kreatinin-Ratio (Protein-Creatinine Ratio)
PCS	Körperlicher Summenscore (Physical Component Summary)
PD	Pharmakodynamik
PEP	Postexpositionsprophylaxe
PER	Protein-Ausscheidungsrate (Protein Excretion Rate)
PI	Protease-Inhibitor
PI/b	Geboosterter Protease-Inhibitor (Boosterung mit RTV oder COBI)
PK	Pharmakokinetik

Abkürzung	**Bedeutung**
POR	Peto Odds Ratio
PP/ PPS	Per Protokoll/ Per Protokoll Set
PrEP	Präexpositionsprophylaxe
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term
RAL	Raltegravir
RAS	Randomisiertes Analyse-Set
RBP	Retinolbindendes Protein
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
SF-36	Short Form 36 Gesundheitsfragebogen (36-Item Short Form Health Survey)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardisierte MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STB	Stribild (EVG/COBI/FTC/TDF)
STE	Surrogate Threshold Effects
STR	Single-Tablet-Regime
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAF	Tenofoviralafenamid

Abkürzung	**Bedeutung**
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofovirdisoproxil)
TEAE	Unter Therapie aufgetretene unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events)
TLOVR	Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens (Time to Loss of Virologic Response)
TmP/ GFR	Maximale tubuläre Reabsorptionsrate von Phosphat zu der glomerulären Filtrationsrate
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
U-B2M:CR	Beta-2-Mikroglobulin/ Kreatinin-Ratio im Urin
U-RBP:CR	Retinolbindendes Protein/ Kreatinin-Ratio im Urin
UACR	Albumin/ Kreatinin-Ratio im Urin
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
UPCR	Protein/ Kreatinin-Ratio im Urin
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
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 nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI)-Backbones Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid (FTC/TAF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Gemäß Label wird FTC/TAF angewendet „in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind (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 kann 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 werden.

In Bezug auf die Population der Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg ist anzumerken, dass der Einschluss dieser Population erst im Laufe des Zulassungsprozesses von FTC/TAF erfolgte. Dessen ungeachtet wurde für diese Population vor folgendem Hintergrund kein erneutes Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragt und keine separate zVT angefragt:

1. Während gerade auch für kleine Kinder teilweise spezifischere Leitlinien vorliegen, wird die Population der Adoleszenten hinsichtlich der Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie den erwachsenen HIV-Infizierten in den Leitlinien teils gleichgestellt und auch die existierenden Leitlinien für Adoleszenten weichen hinsichtlich der empfohlenen Therapiestrategien weder bei den nicht-vorbehandelten noch bei den vorbehandelten Patienten grundsätzlich von den Leitlinien für Erwachsene ab. Da die zVT für antiretroviral vorbehandelte Patienten darüber hinaus per se eine „individuelle antiretrovirale Therapie“ ist, sind potentielle altersspezifisch unterschiedliche Therapiestrategien bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten mit der von vornherein festgelegten Individualisierung bei diesen Patienten zudem bereits vollumfänglich abgedeckt.

2. Der Anteil der HIV-infizierten Kinder (Definition des Robert Koch-Institut [RKI]: Kinder und Jugendliche bis 15 Jahre) umfasste mit 200 Patienten nur rund 0,25% aller im Jahr 2013 mit HIV lebenden Patienten in Deutschland (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3). Dies ist die letzte verfügbare Angabe: Im aktuellen Epidemiologischen Bulletin zum Jahr 2014 wurde die Population der Kinder nicht mehr separat ausgewiesen, was darauf schließen lässt, dass die Population nicht mehr quantifizierbar ist. Für die ebenfalls zugelassene und damit nutzenbewertungsrelevante Population der 15- bis 17-Jährigen gibt es zwar keine Angaben, da HIV-Infektionen in Deutschland jedoch in den letzten 10 Jahren vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auftraten, ist davon auszugehen, dass der Anteil der Jugendlichen, die zulassungsgemäß mit FTC/TAF behandelt werden können, auch einschließlich der vom RKI nicht separat ausgewiesenen Population der Jugendlichen zwischen 15 und 17 Jahren unter 1% der errechneten Zielpopulation liegt. Wie der G-BA selbst anmerkt, lässt diese Angabe keine adäquate Quantifizierung der hier relevanten Patientenpopulation der Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren zu.

Die Adoleszenten werden im hier vorgelegten Dossier bei der Ermittlung respektive Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5) und bei der Darstellung der Kosten (siehe Modul 3, Abschnitt 3.3) daher nicht gesondert aufgeführt, sondern es wird nur eine nach Behandlungsstatus unterteilte Gesamtpopulation aus Erwachsenen betrachtet. Dieses Vorgehen wurde vom G-BA in den Verfahren zu Dolutegravir (DTG) (2014-02-15-D-099) und DTG/ Abacavir (ABC)/ Lamivudin (3TC) (2014-10-01-D-131) durch die entsprechenden Beschlüsse respektive in den Tragenden Gründen zum Beschluss bestätigt.

Des Weiteren wird für die Population der adoleszenten Patienten auch vor dem Hintergrund, dass keine nutzenbewertungsrelevanten Daten vorliegen, keine Recherche zum zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) durchgeführt.

Aus diesen Gründen wird die Patientenpopulation in der Fragestellung auf die Population der erwachsenen Patienten beschränkt.

Die zu bewertende **Intervention** ist die Fixkombination FTC/TAF, die in zwei Fertigarzneimitteln zur Verfügung steht. Das Arzneimittel FTC/TAF 200 mg/10 mg enthält 10 mg TAF, das Arzneimittel FTC/TAF 200 mg/25 mg enthält 25 mg TAF; die Dosierung von FTC (200 mg) ist in beiden Arzneimitteln gleich. Die Wahl der TAF-Dosierung richtet sich entsprechend der Zulassung nach dem antiretroviralen Kombinationspartner: Bei geboosterten Kombinationspartnern wird die 10 mg-Formulierung verwendet, bei ungeboosterten Kombinationspartnern die 25 mg-Formulierung.

Als **zVT** für die *antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patientenpopulation* wurden vom G-BA folgende Therapien festgelegt (G-BA-Beratungsgespräch vom 8. Oktober 2015):

- NRTI-Backbone: Tenofovirdisoproxil (TDF) plus FTC oder ABC plus 3TC

In Kombination mit dem NRTI-Backbone sollen wirkstoffgleiche dritte Kombinationspartner (Efavirenz [EFV] oder Rilpivirin [RPV] oder DTG) über die Studienarme gleich verteilt eingesetzt werden.

Der vom G-BA für die antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Teilpopulation festgelegten zVT wird grundsätzlich gefolgt; ergänzend zu den vom G-BA festgelegten Kombinationspartnern EFV, RPV und DTG wird im hier vorgelegten Dossier zusätzlich der mit Cobicistat (COBI) geboosterte Integrase-Inhibitor (INI) Elvitegravir (EVG) berücksichtigt (Details siehe Abschnitt 4.2.1).

Als **zVT** für die *antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patientenpopulation* wurden vom G-BA folgende Therapien festgelegt (G-BA-Beratungsgespräch vom 8. Oktober 2015):

- 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.

Im Beratungsgespräch zu EVG/COBI/FTC/TAF machte der G-BA außerdem Vorgaben zur Operationalisierung der zVT bei antiretroviral vorbehandelten Patienten, die auch für die Bewertung von FTC/TAF als relevant betrachtet und umgesetzt wird:

Tabelle 4-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten

Patientenpopulation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene	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.
Operationalisierung der zVT entsprechend des antiretroviral vorbehandelten Patientenkollektivs:	
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, bei denen eine Umstellungsindikation – insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen – vorliegt	Wechsel auf 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.
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, bei denen keine Umstellungsindikation – insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen – vorliegt	Fortführung der bestehenden Therapie
zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Der Festlegung des G-BA zu den zVT für die antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten wird gefolgt.

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 Cluster of Differentiation 4 [CD4]-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (z. B. 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 in Zusammenhang mit dem zbAM und der Kontrollbehandlung
  - 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 bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten basiert auf einem direkten Vergleich von FTC/TAF mit FTC/TDF. Dazu liegen drei RCT vor, in denen FTC/TAF direkt mit FTC/TDF, jeweils in Kombination mit EVG geboostert mit COBI (EVG/co), verglichen wird. Es werden Ergebnisse zu allen relevanten Endpunkten zu Woche 48 und 96 für die Gesamtpopulation und getrennt nach Subgruppen dargestellt.

Außerdem werden Daten aus einer RCT dargestellt, in der FTC/TAF mit FTC/TDF, jeweils in Kombination mit Darunavir geboostert mit COBI (DRV/co), bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten verglichen wird. Diese Studie wird jedoch nicht in die Ableitung des Zusatznutzen eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.1).

Die Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Patienten basiert auf zwei RCT, in denen die Umstellung auf das zbAM FTC/TAF mit der

unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie, hier FTC/TDF, direkt verglichen wird; der Kombinationspartner bleibt dabei in beiden Armen unverändert. Die Fortführung der bestehenden Therapie ist gemäß Festlegung des G-BA dann eine adäquate Operationalisierung der zVT, wenn bei den untersuchten Patienten keine Umstellungsindikation vorlag: Zum einen ist in Studien, in denen im Vergleichsarm die Fortführung der bestehenden Therapie über mindestens 96 Wochen gefordert ist, grundsätzlich davon auszugehen, dass Patienten, die eine Umstellungsindikation aufweisen, keinesfalls in eine solche Studie eingeschlossen werden – dies wäre sowohl medizinisch fragwürdig als auch ethisch nicht vertretbar. Zum anderen bestätigt die Detail-Analyse, dass die in die beiden vorgelegten Studien eingeschlossenen Patienten keine Umstellungsindikation aufweisen (Details siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

Für jugendliche Patienten (im Alter von 12 bis <18 Jahren) liegt eine einarmige Studie vor, in der die Patienten über 48 Wochen mit FTC/TAF (in Kombination mit EVG/co) behandelt wurden. Einarmige Studien sind bei Kindern und Adoleszenten üblich, allerdings liegen damit 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 und die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit in dieser Population zeigt, sowie ihrer Relevanz für den Versorgungskontext, wird 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 Beeinträchtigung der Nierenfunktion 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 FTC/TAF (in Kombination mit EVG/co) in einer renal eingeschränkten Population zeigt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

- Population:
  - Antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten
  - Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten

  jeweils mit einer HIV-1-Infektion.
- Intervention: Einmal täglich 200 mg FTC und 10 mg TAF oder 200 mg FTC und 25 mg TAF (abhängig vom Kombinationspartner) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln
- Vergleichstherapie:

- Antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten
  - Einmal täglich 200 mg FTC und 245 mg TDF

    oder
  - Einmal täglich 600 mg ABC und 300 mg 3TC

    in Kombination mit:
    - Einmal oder zweimal täglich DTG 25 mg
    - Einmal täglich EFV 600 mg
    - Einmal täglich 150 mg EVG und 150 mg COBI
    - Einmal täglich RPV 25 mg
- Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten:
  - Individuelle antiretrovirale Therapie (Operationalisierung abhängig vom Vorliegen einer Umstellungsindikation des untersuchten Patientenkollektivs; siehe Abschnitt 4.2.1)

- Endpunkte: Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen), Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl), Gesundheitsbezogene Lebensqualität z. B. anhand des SF-36 oder EQ-5D, Unerwünschte Ereignisse
- 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

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

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Zwar liegt für jugendliche Patienten ab 12 Jahren eine nicht-vergleichende Studie vor, da diese jedoch nicht nutzenbewertungsrelevant ist, wird diese Patientenpopulation nicht in die

Fragestellung eingeschlossen. Entsprechend werden diese Ergebnisse in der folgenden Zusammenfassung nicht dargestellt.

In Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 werden zusammenfassend die Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die erwachsene Patientenpopulation dargestellt. Dabei werden nur die Endpunkte berücksichtigt, für die ein Zusatznutzen bzw. ein geringerer Nutzen durch 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 FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten

Zusatznutzen durch FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF	**Geringerer Nutzen durch FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF**
Wirksamkeit	
• **Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)** Gesamtpopulation OR: 1,25 [0,91; 1,73], p=0,1661 (Woche 48) OR: 1,12 [0,85; 1,47], p=0,4191 (Woche 96) ≤100.000 Kopien/mL: Hinweis auf geringen ZN OR: 1,57 [1,06; 2,32], p=0,0228 (Woche 48)	
Sicherheit	
• **Gesamtrate UE** Gesamtpopulation OR: 0,96 [0,71; 1,31], p=0,7963 (Woche 48) OR: 0,73 [0,49; 1,10], p=0,1295 (Woche 96) Kaukasisch: Hinweis auf geringen ZN OR: 0,50 [0,27; 0,91], p=0,0233 (Woche 96) • **Therapieabbrüche aufgrund UE** Gesamtpopulation POR: 0,83 [0,38; 1,84], p=0,6474 (Woche 48) OR: 0,50 [0,23; 1,07], p=0,0723 (Woche 96) ≥200 Zellen/µL: Hinweis auf geringen ZN OR: 0,39 [0,16; 0,94], p=0,0354 (Woche 96) • **Nierenerkrankungen** ≥50 Jahre: Beleg für beträchtlichen ZN <50 Jahre: Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN Kaukasisch: Beleg für beträchtlichen ZN Nicht-kaukasisch: Hinweis auf beträchtlichen ZN ***Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)*** Gesamtpopulation OR: 0,66 [0,44; 1,00], p=0,0523 (Woche 48) OR: 0,67 [0,48; 0,94], p=0,0207 (Woche 96)	

Zusatznutzen durch FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF	Geringerer Nutzen durch FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF
<50 Jahre OR: 0,80 [0,53; 1,20], p=0,2768 (Woche 48) OR: 0,77 [0,53; 1,10], p=0,1469 (Woche 96) ≥50 Jahre OR: 0,20 [0,06; 0,71], p=0,0124 (Woche 48) OR: 0,33 [0,12; 0,86], p=0,0239 (Woche 96) ***Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)*** Gesamtpopulation POR: 0,30 [0,08; 1,12], p=0,0740 (Woche 48) POR: 0,20 [0,06; 0,69], p=0,0112 (Woche 96) ***Nierenfunktionsstörungen*** *Veränderung $eGFR_{CG}$* Gesamtpopulation MD: 4,67 [3,26; 6,09], p<0,0001 (Woche 48) MD: 6,07 [3,72; 8,42], p<0,0001 (Woche 96) Kaukasisch MD: 7,79 [5,49; 10,10], p<0,0001 (Woche 96) Nicht-kaukasisch MD: 3,73 [-0,09; 7,55], p=0,0557 (Woche 96) ***Strukturelle Nierenschädigungen*** *Veränderung UACR* Gesamtpopulation MD: 1,84 [-3,75; 7,44], p=0,5181 (Woche 48) MD: -1,56 [-8,32; 5,21], p=0,6524 (Woche 96) <50 Jahre MD: -1,05 [-5,11; 3,01], p=0,6130 (Woche 48) ≥50 Jahre MD: -6,74 [-11,45; -2,04], p=0,0050 (Woche 48) *Veränderung UPCR* Gesamtpopulation MD: -7,48 [-19,88; 4,91], p=0,2367 (Woche 48) MD: -23,60 [-39,06; -8,13], p=0,0028 (Woche 96) <50 Jahre: MD: -6,70 [-19,00; 5,59], p=0,2852 (Woche 48) ≥50 Jahre: MD: -29,20 [-52,74; -5,66], p=0,0150 (Woche 48) • **Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen** Gesamtpopulation: Beleg für beträchtlichen ZN ***Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)***	

Zusatznutzen durch FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF	Geringerer Nutzen durch FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF
Gesamtpopulation POR: 0,65 [0,31; 1,37], p=0,2607 (Woche 48) OR: 0,95 [0,51; 1,77], p=0,8693 (Woche 96) <50 Jahre POR: 0,85 [0,38; 1,88], p=0,6860 (Woche 48) ≥50 Jahre POR: 0,12 [0,02; 0,92], p=0,0412 (Woche 48) ***Osteoporose (PT)*** Gesamtpopulation OR: 0,88 [0,40; 1,92], p=0,7426 (Woche 48) OR: 0,73 [0,31; 1,69], p=0,4613 (Woche 96) ***Osteopenie (PT)*** Gesamtpopulation Signifikante Heterogenität (Woche 48) OR: 0,84 [0,55; 1,26], p=0,3953 (Woche 96) ***Veränderungen der Knochendichte*** *Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte* Gesamtpopulation MD: 2,18 [1,89; 2,48], p<0,0001; SMD: 0,69 [0,60; 0,79] (Woche 48) MD: 2,49 [2,11; 2,86], p<0,0001; SMD: 0,65 [0,55; 0,74] (Woche 96) *Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule* Gesamtpopulation MD: 1,65 [1,36; 1,94], p<0,0001; SMD: 0,52 [0,43; 0,62] (Woche 48) MD: 1,77 [1,13; 2,40], p<0,0001; SMD: 0,46 [0,33; 0,58] (Woche 96)	

eGFR$_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (Kreatinin-Clearance), FTC=Emtricitabin, HLGT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, MD=Mittelwertdifferenz, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UACR=Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin, UE=Unerwünschtes Ereignis, UPCR=Protein/Kreatinin-Ratio im Urin, ZN=Zusatznutzen

Tabelle 4-3: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von FTC/TAF im Vergleich zu individueller antiretroviraler Therapie bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten

Zusatznutzen durch FTC/TAF im Vergleich zu individueller antiretroviraler Therapie	**Geringerer Nutzen durch FTC/TAF im Vergleich zu individueller antiretroviraler Therapie**
Sicherheit	
• **Nierenerkrankungen** Gesamtpopulation: Beleg für beträchtlichen ZN ***Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)*** Gesamtpopulation OR: 1,09 [0,68; 1,74], p=0,7334 ***Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)*** Gesamtpopulation POR: 0,36 [0,06; 2,25], p=0,2721 ***Nierenfunktionsstörungen*** *Veränderung $eGFR_{CG}$* Gesamtpopulation MD: 5,52 [3,82; 7,22], p<0,0001 ***Strukturelle Nierenschädigungen*** *Veränderung UACR* Gesamtpopulation MD: -6,58 [-14,52; 1,37], p=0,1049 PI/b-Regime MD: 5,90 [-6,42; 18,22], p=0,3479 Andere Regime MD: -9,96 [-19,54; -0,38], p=0,0416 *Veränderung UPCR* Gesamtpopulation MD: -35,52 [-54,32; -16,72], p=0,0002 PI/b-Regime MD: 0,00 [-38,28; 38,28], p=1,000 Andere Regime MD: -37,39 [-57,36; -17,42], p=0,0002 • **Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen** Gesamtpopulation: Beleg für geringen ZN ***Knochenfrakturen*** Gesamtpopulation POR: 1,73 [0,53; 5,70], p=0,3646 ***Osteoporose (PT)*** Gesamtpopulation POR: 0,92 [0,36; 2,36], p=0,8665 ***Osteopenie (PT)*** Gesamtpopulation OR: 0,67 [0,33; 1,37], p=0,2691 ***Veränderungen der Knochendichte*** *Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte*	• **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** Gesamtpopulation: OR: 1,63 [1,16; 2,31], p=0,0053 PI/b-Regime: Hinweis auf geringeren Nutzen (Ausmaß: gering) OR: 1,06 [0,59; 1,93], p=0,8407 Andere Regime: Beleg für geringeren Nutzen (Ausmaß: gering) OR: 2,02 [1,32; 3,10], p=0,0013

Zusatznutzen durch FTC/TAF im Vergleich zu individueller antiretroviraler Therapie	Geringerer Nutzen durch FTC/TAF im Vergleich zu individueller antiretroviraler Therapie
Gesamtpopulation MD: 1,23 [0,90; 1,56], p<0,0001; SMD: 0,48 [0,35; 0,60] *Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule* Gesamtpopulation MD: 1,76 [1,36; 2,16], p<0,0001; SMD: 0,53 [0,41; 0,66]	

$eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (Kreatinin-Clearance), HLGT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, FTC=Emtricitabin, MD=Mittelwertdifferenz, OR=Odds Ratio, PI/b=Geboosterter Protease-Inhibitor, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UACR=Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin, UPCR=Protein/Kreatinin-Ratio im Urin, ZN=Zusatznutzen

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Gesamtfazit zum Zusatznutzen bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten

Das Leitlinien-definierte Ziel der antiretroviralen Therapie 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 Therapieziels, entsprechend hoch ist die Bedeutung dieser beiden Parameter. Da Nebenwirkungen nicht nur direkt patientenrelevant sind, sondern auch einen erheblichen Einfluss auf die dringend notwendige zuverlässige Einnahme haben, ist eine Minimierung der Nebenwirkungen einer antiretroviralen Therapie von besonderer Bedeutung für das Erreichen der Therapieziele und den dauerhaften Therapieerfolg.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird anhand von patientenrelevanten und validen Endpunkten gezeigt, dass FTC/TAF sowohl im Hinblick auf das wichtigste Ziel einer antiretroviralen Therapie – virologische Suppression – als auch hinsichtlich der Verträglichkeit direkte patientenrelevante Vorteile aufweist:

So zeigt FTC/TAF beim virologischen Ansprechen eine statistisch signifikante Überlegenheit bei Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL und stellt damit eine bedeutsame und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung im Hinblick auf die Morbidität dar. Das virologische Ansprechen ist dabei der wichtigste Morbiditäts-Endpunkt – entsprechend patientenrelevant ist also der statistisch signifikante Vorteil von FTC/TAF gerade bei diesem Parameter. Aufgrund der mittlerweile einheitlichen Leitlinien-Empfehlung zum sofortigen Therapiebeginn kommt gerade auch der Population der Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL auch im deutschen Versorgungskontext eine große Bedeutung zu.

Nebenwirkungen sind direkt patientenrelevant. Dabei ist bei einer chronischen Erkrankung mit lebenslanger Therapie gerade auch die Langzeit-Verträglichkeit von besonderer Bedeutung – dies insbesondere bei der HIV-Infektion, da HIV-Infizierte im Vergleich zur nicht-HIV-infizierten Gesamtpopulation ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten aufweisen – diese sind bei HIV-Infizierten im Vergleich zur Nicht-Infizierten häufiger und treten tendenziell früher auf.

Die ausgeprägten nebenwirkungsbedingten Vorteile von FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF zeigen sich dabei im Wesentlichen hinsichtlich der Niere, und gerade das renale Nebenwirkungsprofil ist bei einer antiretroviralen Therapie besonders wichtig: Insbesondere die chronische Nierenerkrankung (CKD) ist eine der führenden nicht-infektiösen Erkrankungen bei HIV-Infizierten. Diese ist assoziiert mit erhöhter Mortalität, kardiovaskulären Erkrankungen sowie dialysepflichtiger Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD; End-Stage Renal Disease), und bei HIV-Infizierten zudem mit einer schnelleren Progression zu AIDS und Tod Erschwerend hinzu kommt, dass auch allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD wie Bluthochdruck und Diabetes bei HIV-positiven Patienten häufiger sind, und dass die HIV-infizierte Population immer älter wird.

Die Vermeidung renaler Nebenwirkungen ist also essentiell – dies insbesondere auch in der Substanzklasse der NRTI: Insgesamt erhalten etwa 90% aller antiretroviral behandelten Patienten einen NRTI-Backbone – dem gegenüber stehen gerade aus dieser Substanzklasse derzeit gerade mal zwei „State-of-the-Art“ Backbones mit Limitationen hinsichtlich der Langzeit-Sicherheit zur Verfügung und nur der NRTI-Backbone FTC/TDF wird derzeit in allen relevanten Leitlinien primär empfohlen und dementsprechend breit eingesetzt. Der im Grunde einzige wirklich klinisch relevante, weil therapielimitierende Nachteil der Kombination liegt im renalen Sicherheitsprofil von TDF. Das Risiko der Entwicklung von Nierenfunktionsstörungen und Proteinurie ist dabei assoziiert mit der Dauer der TDF-haltigen Therapie, was in Anbetracht der lebenslangen Therapie und auch hinsichtlich der großen therapeutischen Bedeutung von FTC/TDF von besonderer klinischer Relevanz ist.

Die Erfassung von Nierenfunktion und strukturellen Nierenschädigungen erfolgt über die validierten Surrogatparameter geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) und Proteinurie – diese basieren auf plausiblen biologischen Modellen und sind klar assoziiert mit ESRD und kardiovaskulärer und Gesamtmortalität. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist das wichtigste Kriterium für die Beurteilung der Nierenfunktion: Diese ist altersabhängig, und nimmt ab der 4. Lebensdekade deutlich verstärkt ab. Jede zusätzliche Medikamenten-assoziierte Beeinträchtigung beschleunigt also den Abfall der Nierenfunktion in den kritischen Bereich – entsprechend muss jede Abnahme der Nierenfunktion als patientenrelevant erachtet werden. Der primäre Surrogatmarker für die Erfassung einer strukturellen Veränderung der Niere ist die Proteinurie, dabei weisen Albumine auf einen glomerulären Schaden hin, während niedermolekulare Proteine wie Beta-2-Mikroglobulin (B2M) und Retinolbindendes Protein (RBP) Marker eines tubulären Schadens sind.

Vor diesem Hintergrund sind die konsistenten renalen Vorteile von FTC/TAF gegenüber der zVT FTC/TDF hochrelevant für die klinische Praxis: Diese zeigen sich deutlich in der statistisch signifikanten Überlegenheit von FTC/TAF in der Systemorganklasse (SOC) der

Erkrankungen der Niere und der Harnwege, sowie im zusätzlich untersuchten High Level Term (HLT) Nierenversagen und –funktionsstörungen. Hinsichtlich der Nierenfunktion ist FTC/TAF der zVT nicht nur im direkten Vergleich der mittleren Veränderung der Nierenfunktion statistisch signifikant überlegen, sondern auch im Hinblick auf die Anzahl der Patienten, deren eGFR sich im Vergleich zu Baseline um 25% oder mehr verschlechterte (eGFR nach Cockcroft Gault [Kreatinin-Clearance; $eGFR_{CG}$], bestätigt durch Kreatinin-basierte eGFR nach CKD-EPI [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$]). Konsistent mit dem zugrundeliegenden biologischen Modell (auch im Hinblick auf TDF) zeigen sich Vorteile für FTC/TAF primär bei den tubulären Parametern – dies in einer antiretroviral nicht-vorbehandelten, nierengesunden Population erwartungsgemäß hinsichtlich der mittleren Veränderung respektive der Verschlechterung: Bei beiden Parametern ist FTC/TAF der zVT sowohl im Hinblick auf die Protein/ Kreatinin-Ratio im Urin (UPCR) als auch bei den Tubulus-spezifischen Proteinen RBP und B2M statistisch signifikant überlegen. Bei der Betrachtung der Albumin/ Kreatinin-Ratio im Urin (UACR) zeigen sich in Anbetracht der TDF-assoziierten primär tubulären Toxizität erwartungsgemäß weniger Unterschiede zwischen FTC/TAF und FTC/TDF, wobei sich auch bei diesem Parameter unter FTC/TAF statistisch signifikant weniger Patienten auf ≥30 mg/g verschlechterten als unter FTC/TDF. Erwartungsgemäß zeigen sich die Vorteile für FTC/TAF dabei insbesondere auch zum späteren Auswertungszeitpunkt zu Woche 96.

Zudem zeigen sich deutliche Vorteile für FTC/TAF im Vergleich zur zVT im Hinblick auf die die Knochendichte – die Knochendichte stellt einen sehr guten Prädiktor für das künftige Frakturrisiko dar, wobei das Frakturrisiko exponentiell mit dem Abfall der Knochendichte steigt. Auch die Betrachtung der Knochen ist im Bereich HIV besonders relevant, da der Knochenstoffwechsel sowohl von HIV als auch durch die antiretrovirale Therapie, und hier insbesondere die zVT FTC/TDF negativ beeinflusst wird: So besteht bei HIV-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auch eine erhöhte Prävalenz ossärer Komplikationen. Zudem führt die antiretrovirale Therapie initial zu einem substanzunabhängigen Abfall der Knochendichte, die unter der zVT FTC/TDF ausgeprägter ist als unter anderen NRTI: Eine aktuelle Analyse aus der großen EuroSIDA-Kohorte zeigt eine Assoziation der aktuellen oder vergangenen Einnahme von TDF mit einer erhöhten Rate allgemeiner Frakturen und mit einer erhöhten Rate osteoporotischer Frakturen.

FTC/TAF ist der zVT in allen untersuchten Knochendichte-Parametern in Hüfte und Wirbelsäule signifikant überlegen: Dies zeigt sich sowohl bei der mittleren Veränderung der Knochendichte (unabhängig von der Einnahme einer Osteoporose-Medikation) als auch bei der Anzahl der Patienten mit einem Abfall der Knochendichte um ≥5% sowie bei der Anzahl der Patienten, deren klinischer Knochenstatus sich von normal bei Baseline zu Osteoporose oder Osteopenie verschlechterte. Klinisch zeigt sich bei den Patienten ≥50 Jahre ein Vorteil für FTC/TAF hinsichtlich der Frakturrate (High Level Group Term [HLGT] & standardisierte MedDRA Queries [SMQ]). Die Unterschiede sind im Grunde ausnahmslos auch klinisch relevant und zeigen sich zu beiden Auswertungszeitpunkten.

Auch im Hinblick auf Nebenwirkungen allgemein zeigen sich Vorteile von FTC/TAF gegenüber der zVT: So ist FTC/TAF der zVT im Hinblick auf die Gesamtrate unerwünschte

Ereignisse in der Subgruppe der kaukasischen Patienten und hinsichtlich Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Subgruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl ≥200 Zellen/µL statistisch signifikant überlegen.

Ableitung eines Gesamt-Zusatznutzens bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten

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

Gerade im Hinblick auf das wichtigste Ziel einer antiretroviralen Therapie – virologische Suppression – weist FTC/TAF direkte patientenrelevante Vorteile auf: So zeigt sich im Hinblick auf das virologische Ansprechen eine statistisch signifikante Überlegenheit und damit eine nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung von FTC/TAF gegenüber der zVT.

Auch bei der Verträglichkeit weist FTC/TAF gegenüber der zVT signifikante Vorteile auf: Dies zeigt sich zum einen im Hinblick auf die Gesamtrate unerwünschte Ereignisse bei kaukasischen Patienten und nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl ≥200 Zellen/µL, vor allem jedoch hinsichtlich der Niere: So weist FTC/TAF bei Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) signifikante Vorteile auf, die eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT darstellen. Diese Vorteile zeigen sich konsistent auch bei den weiteren erhobenen renalen Endpunkten Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT), Nierenfunktion und strukturellen Nierenschädigungen. Die Relevanz der Vorteile wird noch deutlicher bei Berücksichtigung des Gesamtkontextes: HIV-Infizierte weisen im Vergleich zur nicht-HIV-infizierten Gesamtpopulation ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten auf – dies vor allem hinsichtlich der Erkrankungen der Nieren. Entsprechend sind strukturelle Nierenschädigungen und Nierenfunktionsstörungen bei HIV-Infizierten häufiger; zudem sind allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD wie Bluthochdruck und Diabetes bei HIV-positiven Patienten ebenfalls häufiger und die HIV-Patienten werden gleichzeitig immer älter. Da die Nierenfunktion physiologisch mit zunehmenden Alter abnimmt, ist ein günstiges renales Nebenwirkungsprofil in einer älter werdenden HIV-Population mit einer per se beeinträchtigten Nierenfunktion elementar – dies vor allem auch in Anbetracht der großen Bedeutung FTC/TDF-haltiger Kombinationen.

Bei Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) weist FTC/TAF in der Gruppe der ≥50-Jährigen eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT auf. Konsistent hierzu zeigen sich für FTC/TAF signifikante Vorteile hinsichtlich der Knochendichte – hinsichtlich der Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen weist FTC/TAF somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT auf.

Zusammengefasst weist FTC/TAF keine Nachteile, dafür jedoch deutliche Vorteile im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zur zVT auf – dies insbesondere beim renalen und ossären Langzeit-Sicherheitsprofil, was umso patientenrelevanter vor dem

Hintergrund der Tatsache ist, dass diese im Kontext einer lebenslangen Therapie bei renal und ossär per se kompromittierten HIV-Infizierten zum Tragen kommen. Da die zVT FTC/TDF bei rund 75% aller Initialtherapien eingesetzt wird, sind die Vorteile von FTC/TAF für die große Mehrheit der HIV-Patienten von Relevanz.

Insgesamt wird für das zbAM in der Population der antiretroviral nicht-vorbehandelten Population daher ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten

Auch für vorbehandelte Patienten gilt weiterhin das Leitlinien-definierte Ziel der antiretroviralen Therapie, 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. Desgleichen ist auch bei antiretroviral vorbehandelten Patienten eine Minimierung der Nebenwirkungen von besonderer Bedeutung für die Erreichung der Therapieziele und den dauerhaften Therapieerfolg.

Grundsätzlich muss dem virologischen Ansprechen als primärem Ziel einer antiretroviralen Therapie das größte Gewicht beigemessen werden – dies gilt insbesondere auch bei Umstellung supprimierter und damit virologisch erfolgreich behandelter Patienten, da der virologische Therapieerfolg auch nach Umstellung in jedem Fall sichergestellt bleiben muss. Hierzu konstatieren die Leitlinien der Europäischen AIDS-Gesellschaft (EACS) wie folgt: „The primary concern when switching should be not to jeopardize virological suppression.“ und die Leitlinien des Department of Health and Human Services (DHHS) beschreiben die Sicherstellung der virologischen Suppression als Kardinalprinzip bei der Umstellung supprimierter Patienten: “The cardinal principle of regimen switching is to maintain viral suppression without jeopardizing future treatment options.” In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde anhand von patientenrelevanten und validen Endpunkten gezeigt, dass FTC/TAF sowohl virologisch als auch immunologisch eine zur zVT vergleichbare Wirksamkeit aufweist.

Unerwünschte Ereignisse treten nach Umstellung einer antiretroviralen Behandlung im Rahmen der ersten Gewöhnungsphase meist gehäuft auf; diese sind in den meisten Fällen nur transient, insgesamt mild und damit tolerabel, vor allem aber sind sie erwartbar und werden damit grundsätzlich antizipiert und dem eigentlichen Umstellungsziel schlussendlich untergeordnet. Sofern mild und nur vorübergehend auftretend, sind initiale Nebenwirkungen nach Umstellung damit als eingeschränkt patientenrelevant zu beurteilen.

Bei Studien im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie sind auch verschiedene Bias zu berücksichtigen:

- Selektions-Bias: Bei Einschluss in die Studie GS-US-292-0109 und GS-US-311-1089 waren die Patienten virologisch supprimiert und >6 Monate 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 gerade nach dem Beginn einer neuen Therapie in einer anfänglichen Gewöhnungsphase regelhaft gehäuft auf. Dies konstatiert die EMA im European Public Assessment Report (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".

  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 Protease-Inhibitor [PI]/ geboostert mit Ritonavir [RTV] [/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 GS-US-292-0109 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 FTC/TAF, vor.

Vor diesem Hintergrund wäre zu erwarten, dass die Umstellung von einer lange gewohnten und gut verträglichen Therapie auf eine neue Therapie zu einer höheren Rate an – wenn auch nur milden und transienten – Nebenwirkungen führt. Daher ist besonders hervorzuheben, dass sich in dieser für FTC/TAF eigentlich ungünstigen Konstellation im Hinblick auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 keine Nachteile gegenüber der zVT zeigen.

Ein Nachteil von FTC/TAF zeigt sich lediglich in der SOC der Erkrankungen des Nervensystems. Dieser erreichte in der Subgruppe der Regime, die keinen geboosterten PI (PI/b) als Kombinationspartner enthalten statistische Signifikanz, allerdings ist dieses Ergebnis mit Vorsicht zu bewerten, da sich bei keiner anderen Nebenwirkung ein fazitrelevanter Einfluss des Kombinationspartners zeigt. Begründet ist der Unterschied in dieser SOC dabei ausschließlich durch die unter FTC/TAF häufigeren, unspezifischen Kopfschmerzen, die in beiden Studien jeweils bei rund 8% der FTC/TAF-Patienten und gut 4% der FTC/TDF-Patienten auftraten. Da sich bei den antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten im Hinblick auf Erkrankungen des Nervensystems kein Unterschied zwischen FTC/TAF und FTC/TDF zeigt, ist davon auszugehen, dass die bei antiretroviral

vorbehandelten Patienten unter FTC/TAF häufigeren Kopfschmerzen der Umgewöhnung nach Umstellung geschuldet sind – bestätigt wird dies durch die Tatsache, dass nur ein einziger Patient unter FTC/TAF die Therapie aufgrund von Kopfschmerzen abgebrochen hat (Studie GS-US-292-0109).

Die große Bedeutung von Nierenerkrankungen in der vorliegenden Indikation wurde bereits im vorherigen Abschnitt zu nicht-vorbehandelten Patienten ausführlich dargelegt – hier zeigen sich auch bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten deutliche Vorteile. Hinsichtlich der Veränderung der Nierenfunktion ist FTC/TAF der individuellen antiretroviralen Therapie, hier FTC/TDF, statistisch signifikant überlegen; desgleichen zeigen sich konsistent mit dem zugrundeliegenden biologischen Modell (auch im Hinblick auf TDF) Vorteile für FTC/TAF primär bei den tubulären Parametern – dies in einer mit TDF/FTC-haltigen antiretroviralen Therapie vorbehandelten Population erwartungsgemäß hinsichtlich der mittleren Veränderung, respektive der Verbesserung. Hier ist FTC/TAF bei UPCR ebenso wie bei den Tubulus-spezifischen Proteinen RBP und B2M statistisch signifikant überlegen. Bei der Betrachtung der UACR zeigen sich in Anbetracht der TDF-assoziierten primär tubulären Toxizität erwartungsgemäß weniger Unterschiede zwischen FTC/TAF und FTC/TDF, wobei sich auch bei diesem Parameter unter FTC/TAF statistisch signifikant mehr Patienten verbesserten. Zusammengefasst weist FTC/TAF im Vergleich zur zVT auch bei antiretroviral vorbehandelten Patienten vor allem hinsichtlich der Nierenfunktionsstörungen und strukturellen Nierenschädigungen deutliche Vorteile auf.

Desgleichen zeigen sich auch im Hinblick auf Veränderungen der Knochendichte diverse Vorteile für FTC/TAF im Vergleich zur zVT FTC/TDF: Diese umfassen sowohl die mittlere Veränderungen der Knochendichte als auch den Anteil der Patienten, deren klinischer Knochenstatus sich hin zu Osteopenie/ Osteoporose verschlechterte.

Ableitung eines Gesamt-Zusatznutzens bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten

In der Gesamtschau zeigen sich – trotz dieser für FTC/TAF eigentlich ungünstigen Konstellation durch den Vergleich mit der Fortführung einer bestehenden Therapie – hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils deutliche Vorteile bei nur wenigen Nachteilen für FTC/TAF im Vergleich zur zVT.

Deutliche Vorteile von FTC/TAF zeigen sich bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten vor allem in den Bereichen, die insbesondere auch hinsichtlich einer chronischen Infektion mit lebenslanger Therapiebedürftigkeit von großer Bedeutung für die Patienten sind: FTC/TAF weist im Vergleich zur zVT signifikante Vorteile im Hinblick auf die Nierenfunktion und die Verbesserung der Proteinurie, dem Surrogat für strukturelle Nierenschädigungen, auf, die eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT darstellen. Dies ist umso bedeutsamer unter Berücksichtigung des Gesamtkontextes bei HIV-Infizierten. HIV-Infizierte weisen im Vergleich zur nicht-HIV-infizierten Gesamtpopulation ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten auf – dies betrifft vor allem auch die

Nierenerkrankungen aufgrund der bereits beschriebenen Virusreplikation in renalen Epithelzellen mit konsekutiven Nierenschäden und Nierenfunktionsstörungen. Entsprechend sind strukturelle Nierenschädigungen und Nierenfunktionsstörungen bei HIV-Infizierten überdurchschnittlich häufig. Zudem nimmt die Nierenfunktion, wie beschrieben, physiologisch mit zunehmendem Alter ab, so dass ein günstiges renales Nebenwirkungsprofil gerade auch in einer älter werdenden HIV-Population mit einer per se beeinträchtigten Nierenfunktion generell elementar ist. Dabei ist eine antiretrovirale Therapie zwar grundsätzlich nephroprotektiv, jedoch sind einige Substanzen, darunter gerade auch TDF, potentiell nephrotoxisch und mit renalen Nebenwirkungen assoziiert – aufgrund dessen sind die Vorteile von TAF klinisch umso bedeutender, vor allem auch, wenn man berücksichtigt, dass die breite Mehrheit aller antiretroviral behandelten Patienten eine FTC/TDF-haltige Kombination erhalten, und sich der deutliche Vorteil von TAF gegenüber TDF so in einer sehr großen Population breit auswirkt.

Es zeigen sich für FTC/TAF signifikante Vorteile hinsichtlich der Knochendichte – dies sowohl in Bezug auf die Veränderung der Knochendichte, als auch hinsichtlich der Patienten, deren Knochendichte um mehr als 5% abnahm sowie bei den Patienten, deren klinischer Knochenstatus sich von normal zu Osteopenie oder Osteoporose verschlechterte. Insgesamt weist FTC/TAF eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT auf.

Insgesamt wird vor dem Hintergrund einer lebenslangen Therapie bei renal und ossär per se kompromittierten HIV-infizierten Patienten für das zbAM in der Population der antiretroviral vorbehandelten Population ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

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 NRTI-Backbones FTC/TAF im Vergleich zur zVT. Gemäß Label wird FTC/TAF angewendet „in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind“ [1].

Patientenpopulation

Die gemäß Indikation zugelassene Patientenpopulation umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind. 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 formal vier Teilpopulationen.

In Bezug auf die Population der Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg ist anzumerken, dass der Einschluss dieser

Population erst im Laufe des Zulassungsprozesses von FTC/TAF erfolgte. Dessen ungeachtet wurde für diese Population vor folgendem Hintergrund kein erneutes Beratungsgespräch beim G-BA beantragt und keine separate zVT angefragt:

1. Während gerade auch für kleine Kinder teilweise spezifischere Leitlinien vorliegen, wird die Population der Adoleszenten hinsichtlich der Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie den erwachsenen HIV-Infizierten in den Leitlinien teils gleichgestellt und auch die existierenden Leitlinien für Adoleszenten weichen hinsichtlich der empfohlenen Therapiestrategien weder bei den nicht-vorbehandelten noch bei den vorbehandelten Patienten grundsätzlich von den Leitlinien für Erwachsene ab. Da die zVT für antiretroviral vorbehandelte Patienten per se eine „individuelle antiretrovirale Therapie“ ist, sind potentiell unterschiedliche Therapiestrategien mit der Individualisierung zudem bereits vollumfänglich abgedeckt.
2. Der Anteil der HIV-infizierten Kinder (RKI-Definition: Kinder und Jugendliche bis 15 Jahre) umfasste mit 200 Patienten nur rund 0,25% aller im Jahr 2013 mit HIV lebenden Patienten in Deutschland (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3) [2]. Dies ist die letzte verfügbare Angabe: Im aktuellen Epidemiologischen Bulletin zum Jahr 2014 wurde die Population der Kinder nicht mehr separat ausgewiesen, was darauf schließen lässt, dass die Population nicht mehr quantifizierbar ist [3]. Für die ebenfalls zugelassene und damit nutzenbewertungsrelevante Population der 15- bis 17-Jährigen gibt es zwar keine Angaben, da HIV-Infektionen in Deutschland jedoch in den letzten 10 Jahren vorwiegend bei 25- bis 40-Jährigen auftraten [3], ist davon auszugehen, dass der Anteil der Jugendlichen, die zulassungsgemäß mit FTC/TAF behandelt werden können, auch einschließlich der vom RKI nicht separat ausgewiesenen Population der Jugendlichen zwischen 15 und 17 Jahren unter 1% der errechneten Zielpopulation liegt. Wie der G-BA selbst anmerkt, lässt diese Angabe keine adäquate Quantifizierung der hier relevanten Patientenpopulation der Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren zu [4, 5].

Die Adoleszenten werden im hier vorgelegten Dossier bei der Ermittlung respektive Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5) und bei der Darstellung der Kosten (siehe Modul 3, Abschnitt 3.3) daher nicht gesondert aufgeführt, sondern es wird nur eine nach Behandlungsstatus unterteilte Gesamtpopulation aus Erwachsenen betrachtet. Dieses Vorgehen wurde vom G-BA in den Verfahren zu DTG (2014-02-15-D-099) und DTG/ABC/3TC (2014-10-01-D-131) durch die entsprechenden Beschlüsse respektive in den Tragenden Gründen zum Beschluss bestätigt [4, 5].

Des Weiteren wird für die Population der adoleszenten Patienten auch vor dem Hintergrund, dass keine nutzenbewertungsrelevanten Daten vorliegen keine Recherche zum zbAM durchgeführt.

Aus diesen Gründen wird die Patientenpopulation in der Fragestellung auf die Population der erwachsenen Patienten beschränkt.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die Fixkombination FTC/TAF. Die Fixkombination FTC/TAF besteht aus zwei NRTI und steht in zwei Fertigarzneimitteln zur Verfügung, die sich hinsichtlich der TAF-Dosierung unterscheiden: Das Arzneimittel FTC/TAF 200 mg/10 mg enthält 10 mg TAF, das Arzneimittel FTC/TAF 200 mg/25 mg enthält 25 mg TAF; die Dosierung von FTC (200 mg) ist in beiden Arzneimitteln gleich. Die Wahl der TAF-Dosierung richtet sich nach dem antiretroviralen Kombinationspartner: Beim Einsatz in Kombination mit einem geboosterten PI (Boosterung mit RTV oder COBI: PI/r oder PI/co), respektive mit dem zu boosternden INI EVG wird die Dosierung von 10 mg TAF empfohlen, bei allen anderen Kombinationspartnern sollte gemäß der jeweiligen Fachinformation die Dosierung von 25 mg TAF eingesetzt werden [1]. FTC/TAF wird einmal täglich als Filmtablette unabhängig von den Mahlzeiten oral eingenommen.

Vergleichstherapie

Antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Teilpopulation

Als zVT für die **antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patientenpopulation** wurden vom G-BA folgende Therapien festgelegt (G-BA-Beratungsgespräch vom 8. Oktober 2015) [6]:

- NRTI-Backbone: TDF plus FTC oder ABC plus 3TC

  In Kombination mit dem NRTI-Backbone sollen wirkstoffgleiche dritte Kombinationspartner (EFV oder RPV oder DTG) über die Studienarme gleich verteilt eingesetzt werden.

Aufgrund der Tatsache, dass das zbAM ein NRTI-Backbone ist, der somit auch mit einem NRTI-Backbone zu vergleichen ist, hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) als zVT die beiden NRTI-Backbones FTC/TAF und ABC/3TC beantragt, ohne einen Kombinationspartner zu spezifizieren. Die NRTI-Backbones wurden vom G-BA wie beantragt festgelegt, allerdings wurden mit EFV, DTG und RPV auch Kombinationspartner spezifiziert.

Vor diesem Hintergrund wird der vom G-BA für die antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Teilpopulation festgelegten zVT grundsätzlich gefolgt; ergänzend zu den vom G-BA festgelegten Kombinationspartnern EFV, RPV und DTG wird im hier vorgelegten Dossier zusätzlich der mit COBI geboosterte INI EVG berücksichtigt. Da zur Festlegung der NRTI-Backbones Konsens besteht und im Dossier keine Abweichung vorgenommen wird, wird im Folgenden lediglich die ergänzende Berücksichtigung des Kombinationspartners EVG/co begründet; zu den festgelegten NRTI-Backbones wird nicht weiter Stellung genommen.

1. *Methodische Relevanz des Kombinationspartners*

   Zunächst ist grundsätzlich festzuhalten, dass die zu bewertende Substanz FTC/TAF eine Substanzkombination aus zwei NRTI (Backbone) darstellt, die damit auch mit

einer Substanzkombination aus zwei NRTI zu vergleichen ist. Da hinsichtlich der Zweckmäßigkeit der beiden NRTI-Backbones FTC/TDF oder ABC/3TC Konsens besteht, sind für die Nutzenbewertung somit grundsätzlich Studien relevant, die FTC/TAF mit FTC/TDF oder ABC/3TC vergleichen. Eine weiterführende Substanz-Spezifizierung des Kombinationspartners ist für einen NRTI-Backbone-Vergleich methodisch nicht erforderlich; für einen aussagekräftigen Vergleich zwischen zwei NRTI-Backbones ist nur die Substanzgleichheit des Kombinationspartners in Prüf- und Vergleichsarm, und nicht die Substanz als solche von methodischer Relevanz.

Nach Auffassung des pU sind somit alle Studien zum Vergleich von FTC/TAF und FTC/TDF unabhängig vom Kombinationspartner nutzenbewertungsrelevant; diese Thematik wurde im Beratungsgespräch [6] und weiterführend in einer von Gilead verfassten Stellungnahme ausführlich diskutiert [7].

Der G-BA führte im Beratungsgespräch hierzu wie folgt aus [6]:

- „Dieser Umstand sei im Gremium eingehend diskutiert worden, wobei abschließend Konsens darin bestanden hätte, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht für besondere Studienkonstellationen, sondern für das geplante Anwendungsgebiet zu bestimmen sei, welches ein Komplettregime aus einem NRTI-Backbone in Kombination mit einem dritten Partner beinhaltet."
- „Die Wahl eines adäquaten dritten Kombinationspartners liege dabei in der Güte [8, 9] und Qualität der zugrundeliegenden Evidenz begründet, die für jeden Schritt zu beachten sei. Es sei demnach nicht evidenzgerecht, beim dritten Partner freie Wahl zuzulassen."

Da der G-BA die Berücksichtigung der Kombinationspartner EFV, RPV und DTG mit dem zugrundeliegenden Evidenzkörper sowie den gefundenen Zusatznutzen in den Bewertungsverfahren begründet, lässt sich nach Auffassung des pU auf dieser Basis zumindest der zusätzliche Einschluss des ebenfalls bereits nutzenbewerteten Kombinationspartners EVG/co rechtfertigen.

2. *Gleichwertigkeit zwischen EVG/co und EFV*

Speziell hinsichtlich der zusätzlichen Berücksichtigung von EVG/co ist relevant, dass EVG/co gemäß der klinischen Evidenz, der Leitlinien und der klinischen Praxis als mindestens gleichwertig zu EFV zu bewerten ist:

Mit den Studien GS-US-236-0104 (Phase II) und GS-US-236-0102 (Phase III) liegen zwei direkt vergleichende RCT zum direkten Vergleich von EVG/co und EFV vor, in denen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit zeigten. Die Betrachtung der Leitlinien zeigt deutlich, dass EVG/co nicht nur gleichwertig, sondern im Vergleich zu EFV überlegen ist: Während EVG/co in allen für den deutschen

Versorgungskontext relevanten Leitlinien im Grunde ausnahmslos bevorzugt initial empfohlen wird [8-18], findet sich EFV nur mehr in zwei älteren Leitlinien in der bevorzugten Empfehlung für die Initialtherapie[1] [9, 12]; in den Leitlinien-Aktualisierungen aus den Jahren 2015 oder 2016, darunter auch der Deutsch-Österreichischen Leitlinie [10], wurde EFV aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils aus der bevorzugten in die alternative Empfehlung herabgestuft. Zusammengefasst zeigen die klinische Evidenz und die Leitlinien also geringstenfalls eine Gleichwertigkeit von EVG/co und EFV – wenn jedoch EFV als zweckmäßiger Kombinationspartner gilt, und EVG/co und EFV mindestens gleichwertig sind, dann gibt es keine nachvollziehbare Rationale, EVG/co nicht ebenfalls als zweckmäßigen Kombinationspartner zu berücksichtigen.

Zudem ist an dieser Stelle festzuhalten, dass ebenso wie RPV und DTG auch EVG/co das Nutzenbewertungsverfahren (Verfahren zu EVG/COBI/FTC/TDF) bereits durchlaufen hat – dabei wurde zwar kein Zusatznutzen festgestellt, allerdings hat der G-BA die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das einen „geringeren Nutzen“ für EVG/co im Vergleich zu EFV, jeweils in Kombination mit FTC/TDF konstatiert hatte, explizit revidiert [19].

3. *Zweckmäßigkeit von EVG/co*

   Im Hinblick auf die formalen Anforderungen an die zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) ist festzuhalten, dass EVG/co den Kriterien zur Festlegung der zVT vollumfänglich entspricht.

Zudem sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die methodisch nicht erforderliche Beschränkung der Kombinationspartner, respektive vor allem die Nicht-Berücksichtigung von EVG/co schwerwiegende Implikationen für das Nutzenbewertungsverfahren zu FTC/TAF hätten: Hier würde die Limitierung dazu führen, dass direkt vergleichende Studien mit höchstmöglichem Evidenzgrad bei insgesamt nahezu 2.000 Patienten zu dem zbAM nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden könnten – eine tatsächlich aussagekräftige Nutzenbewertung wäre damit im Fall von FTC/TAF von vornherein nicht möglich. Der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle erwähnt, dass zudem eine kleinere Phase II-Studie zum Vergleich von FTC/TAF und FTC/TDF in Kombination mit Darunavir geboostert mit COBI (DRV/co) vorliegt; allerdings lassen sich die Anforderungen des G-BA hinsichtlich der Kriterien der Festlegung des Kombinationspartners sowie auch die für EVG/co vorgelegte Argumentation nicht direkt auf DRV/co übertragen, da für DRV/co keine direkt vergleichende Studie zu EFV und vor allem auch keine entsprechende Nutzenbewertung vorliegt, die hier herangezogen werden könnte. Vor diesem Hintergrund wird auf die Begründung einer Abweichung von der vom G-BA festgelegten zVT im Hinblick auf die Berücksichtigung von DRV/co als zusätzlichen Kombinationspartner verzichtet.

[1] Die (Teil-)Aktualisierung der französischen Leitlinie von 2015 bezieht sich nicht auf die Empfehlungen in der Initialtherapie.

Als zVT für die **antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patientenpopulation** werden für FTC/TAF somit folgende Wirkstoffkombinationen (bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion je nach Substanz gegebenenfalls Dosis-adaptiert) herangezogen:

- FTC + TDF
- ABC + 3TC

In Kombination mit dem NRTI-Backbone sollen wirkstoffgleiche dritte Kombinationspartner (EFV oder RPV oder DTG oder EVG/co) über die Studienarme gleich verteilt eingesetzt werden.

Antiretroviral nicht-vorbehandelte adoleszente Teilpopulation

Die Population der Adoleszenten ist hinsichtlich der Leitlinien-Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie den erwachsenen HIV-Infizierten teils gleichgestellt, und auch die existierenden Leitlinien für Adoleszenten weichen hinsichtlich der empfohlenen Therapiestrategien nicht grundsätzlich von den Leitlinien für Erwachsene ab. Zudem umfasste der Anteil der HIV-infizierten Kinder (<15 Jahre) mit 200 Patienten nur rund 0,25% aller mit HIV lebenden Patienten in Deutschland [2], und da HIV-Infektionen in Deutschland in den letzten 10 Jahren vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auftraten [3], ist davon auszugehen, dass auch der gesamte hier zulassungsrelevante Anteil der Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren bei unter 1% der errechneten Zielpopulation liegt. Vor diesem Hintergrund wurde keine zVT für die **antiretroviral nicht-vorbehandelte adoleszente Patientenpopulation** beantragt und es werden keine Recherchen zur Fragestellung für diese Teilpopulation durchgeführt.

Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Teilpopulation

Als zVT für die **antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patientenpopulation** wurden vom G-BA folgende Therapien festgelegt (G-BA-Beratungsgespräch vom 8. Oktober 2015) [6]:

- 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 – 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 beim Beratungsgespräch zu EVG/COBI/FTC/TAF wie folgt festgelegt [20]:

- 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.

Dieses Vorgehen ist auf FTC/TAF übertragbar; zusammenfassend ergibt sich die zVT für die vorbehandelte Patientenpopulation einschließlich der Operationalisierung somit wie folgt:

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

Patientenpopulation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene	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.
Operationalisierung der zVT entsprechend des antiretroviral vorbehandelten Patientenkollektivs:	
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, bei denen eine Umstellungsindikation – insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen – vorliegt	Wechsel auf 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.

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

Der Festlegung des G-BA zu den zVT für die antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten wird gefolgt.

Antiretroviral vorbehandelte adoleszente Teilpopulation

Da die zVT für antiretroviral vorbehandelte Patienten per se eine „individuelle antiretrovirale Therapie“ ist, sind potentiell unterschiedliche Therapiestrategien mit der Individualisierung bereits vollumfänglich abgedeckt – dies bestätigt auch der G-BA in den bisherigen Verfahren [4, 5]. Zudem umfasst der Anteil der HIV-infizierten Kinder (<15 Jahre) mit 200 Patienten nur rund 0,25% aller mit HIV lebenden Patienten in Deutschland [2], und da HIV-Infektionen in Deutschland in den letzten 10 Jahren vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auftraten [3], ist davon auszugehen, dass auch der gesamte hier zulassungsrelevante Anteil der Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren bei unter 1% der errechneten Zielpopulation liegt. Vor diesem Hintergrund wurde keine zVT für die **antiretroviral vorbehandelte adoleszente Patientenpopulation** beantragt und es werden keine Recherchen zur Fragestellung für diese Teilpopulation durchgeführt.

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 CD4-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität z. B. 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 in Zusammenhang mit dem zbAM und der Kontrollbehandlung
- 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 FTC/TAF in den entsprechenden Teilpopulationen wird nach Studien gesucht, die die folgenden Kriterien erfüllen. Da für adoleszente Patienten aufgrund fehlender nutzenbewertungsrelevanter Studien keine eigene Recherche durchgeführt wird, wird im Folgenden nur die Population der erwachsenen Patienten berücksichtigt.

Tabelle 4-5: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von FTC/TAF zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei **antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen** Patienten

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Population	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene, die mit HIV-1 infiziert sind	1	• Patienten mit anderen Infektionen • Gesunde Personen • Kinder und Jugendliche • Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche	1
Intervention	Einmal täglich 200 mg FTC und 10 mg TAF oder 200 mg FTC und 25 mg TAF[a] in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	Einmal täglich 200 mg FTC und 245 mg TDF oder einmal täglich 600 mg ABC und 300 mg 3TC in Kombination mit • Einmal täglich 600 mg EFV • Einmal täglich 25 mg RPV • Einmal oder zweimal täglich 25 mg DTG • Einmal täglich 150 mg EVG und 150 mg COBI	3	Andere Vergleichstherapie oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) • Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität z. B. 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	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 auf welchem keine Ergebnisse verfügbar sind • Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	7

[a] Die Wahl der TAF-Dosierung richtet sich nach dem antiretroviralen Kombinationspartner: Beim Einsatz in Kombination mit einem PI/b wird die Dosierung von 10 mg TAF empfohlen, bei allen anderen Kombinationspartnern sollte gemäß Fachinformation die Dosierung von 25 mg TAF eingesetzt werden [1].

3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, CONSORT=Consolidated Standards Of Reporting Trials, DTG=Dolutegravir, EFV=Efavirenz, EQ-5D=EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, PI/b=Geboosterter Protease-Inhibitor, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RPV=Rilpivirin, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-6: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von FTC/TAF zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei **antiretroviral vorbehandelten erwachsenen** Patienten

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Population	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, die mit HIV-1 infiziert sind	1	• Patienten mit anderen Infektionen • Gesunde Personen • Kinder und Jugendliche • Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche	1
Intervention	Einmal täglich 200 mg FTC und 10 mg TAF[a] oder 200 mg FTC und 25 mg TAF[a] in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	Individuelle antiretrovirale Therapie	3	Andere Vergleichstherapie oder von der jeweilig zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) • Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität z. B. anhand des SF-36 oder EQ-5D	4	Keiner der in genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
	• Unerwünschte Ereignisse			
Studientyp	RCT	5	Nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien (Beobachtungsstudien, nicht-interventionelle Studien, einarmige Studien, nicht-vergleichende Studien)	5
Studiendauer	≥48 Wochen	6	<48 Wochen	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 auf welchem keine Ergebnisse verfügbar sind • Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	7

[a] Die Wahl der TAF-Dosierung richtet sich nach dem antiretroviralen Kombinationspartner: Beim Einsatz in Kombination mit einem PI/b wird die Dosierung von 10 mg TAF empfohlen, bei allen anderen Kombinationspartnern sollte gemäß Fachinformation die Dosierung von 25 mg TAF eingesetzt werden [1].

CD4=Cluster of Differentiation 4, CONSORT=Consolidated Standards Of Reporting Trials, EQ-5D=EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, PI/b=Geboosterter Protease-Inhibitor, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen, TAF=Tenofoviralafenamid

Begründung der Wahl der Einschlusskriterien für Studien für den direkten Vergleich

Population

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

„Descovy® wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind“ [1].

Entsprechend der Zulassung werden die Teilpopulationen der antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten separat betrachtet.

Für die Population der Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) werden keine separaten Recherchen durchgeführt, da für diese Patientenpopulation keine zVT beantragt wurde (siehe Abschnitt 4.2.1).

Intervention

Das Kriterium der Intervention ergibt sich aus dem zu bewertenden Arzneimittel FTC/TAF, das laut Fachinformation einmal täglich oral eingenommen wird und die folgenden Substanzen enthält: 200 mg FTC und 10 mg, respektive 25 mg TAF. Die Einnahme von FTC/TAF kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Vergleichstherapie

Das Kriterium der Vergleichstherapie ergibt sich gemäß Festlegung des G-BA vom 8. Oktober 2015.

Als zVT legte der G-BA für antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten FTC/TDF oder ABC/3TC fest. Der dritte Kombinationspartner (EFV oder RPV oder DTG) soll dabei wirkstoffgleich über die Studienarme gleich verteilt eingesetzt werden. Der vom G-BA für die antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation festgelegten zVT wird grundsätzlich gefolgt; ergänzend zu den vom G-BA festgelegten Kombinationspartnern EFV, RPV und DTG wird im hier vorgelegten Dossier zusätzlich der mit COBI geboosterte INI EVG berücksichtigt, siehe dazu Abschnitt 4.2.1.

Für antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten wurde 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 [6].

Da die Population der HIV-infizierten Adoleszenten in Deutschland deutlich unter 1% der Zielpopulation liegt, und für das zu bewertende Arzneimittel FTC/TAF für diese Population zudem keine nutzenbewertungsrelevanten Daten vorliegen, wurde eine zVT für die beiden Teilpopulationen der antiretroviral vorbehandelten, respektive antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen nicht beantragt.

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 [21], 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 [22].

Dabei ist zu berücksichtigen, dass antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten, die mit einem Virus infiziert sind, welches 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)" [22].

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

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 zu bewertenden Arzneimittel FTC/TAF, die einen direkten Vergleich mit der jeweiligen zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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 zu bewertenden Arzneimittel FTC/TAF, welches mit den jeweiligen zVT verglichen wird, gesucht.

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 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. Entsprechend der VerfO 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 (z. B. intransparenter Patientenfluss)

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung

- Sonstige Aspekte (z. B. inadäquate statistische Methodik)

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß VerfO 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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und

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

epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] 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 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.

[3] 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.
[4] 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.

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) und
- Rasse.

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 zu Baseline

beschrieben. Darüber hinaus werden die Baseline eGFR, respektive die $eGFR_{CG}$ 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 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
- Unerwünschte Ereignisse von Interesse:
  - Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
  - Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
  - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
  - Nierenerkrankungen
    - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC); insbesondere Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)
    - Nierenfunktionsstörungen
      - Veränderung $eGFR_{CG}$
      - Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$
    - Strukturelle Nierenschädigungen
      - Veränderung UACR
      - Veränderung UPCR
      - Veränderung Retinolbindendes Protein/ Kreatinin-Ratio im Urin (U-RBP:CR)
      - Veränderung Beta-2-Mikroglobulin/ Kreatinin-Ratio im Urin (U-B2M:CR)
  - Augenerkrankungen (SOC)
  - Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen
    - Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)
    - Osteoporose (Preferred Term [PT])
    - Osteopenie (PT)
    - Veränderungen der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule
      - Veränderung der Knochendichte
      - Veränderung des klinischen Status der Knochendichte nach Baseline-Status
  - Gegebenenfalls weitere in Zusammenhang mit der zVT, einer individuellen antiretroviralen Therapie, relevante unerwünschte Ereignisse (abhängig von der tatsächlichen Kontrollbehandlung in der Studie)
- Ergänzend: Health Utilization Assessment: Hospitalisierungen, ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems bzw. ungeplante Besuche beim Spezialisten

- 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 [23], dennoch wird 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 in diesen Fällen außer bei den renalen Surrogatparametern (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5) zusätzlich, zur Abschätzung der klinischen Relevanz des Unterschieds, die standardisierte MD (SMD) mittels Hedges‘ g berechnet [24]. 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 [25]. Falls keine validierte Irrelevanzgrenze vorhanden ist, wird die SMD (Hedges‘ g) und die Lage des KI bezogen auf die Irrelevanzgrenze 0,2 betrachtet [24].

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 unter Verwendung des Pakets `meta` berechnet.

Analysen, die im Rahmen der Studie durchgeführt wurden, werden als solche gekennzeichnet. Eine 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 [26, 27]. 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 [28]. 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 [26].
- 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 [29-32]. Vor diesem Hintergrund hat Virologisches Ansprechen zu Woche 48 im Grunde eine mindestens ebenso große Bedeutung wie Virologisches Ansprechen zu Woche 96. Auch der von der 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 Virologisches Ansprechen ein ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/ Tod“ dar.

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

- Der Snapshot-Algorithmus wird heutzutage im Grunde generell in allen HIV-Studien als bevorzugter primärer Analyse-Algorithmus verwendet.
- Die FDA empfiehlt 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 [33].
- Entsprechend der FDA-Empfehlung wird der Snapshot-Algorithmus in den aktuellen HIV-Studien von Gilead regelhaft als primärer Analyse-Algorithmus eingesetzt.

Weitere Operationalisierungen von Virologisches Ansprechen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)

Die absolute CD4-Zellzahl ist das Surrogat für den immunologischen Status; die Veränderung CD4-Zellzahl unter Therapie zeigt das immunologische Ansprechen unter einer antiretroviralen Therapie. Neben Virologisches Ansprechen, erfasst durch die Viruslast, sollte auch immer die CD4-Zellzahl untersucht und bewertet werden. Dies wird auch vom G-BA so empfohlen [34]:

> „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 [21]:

> „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 [35] 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. [36] 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.

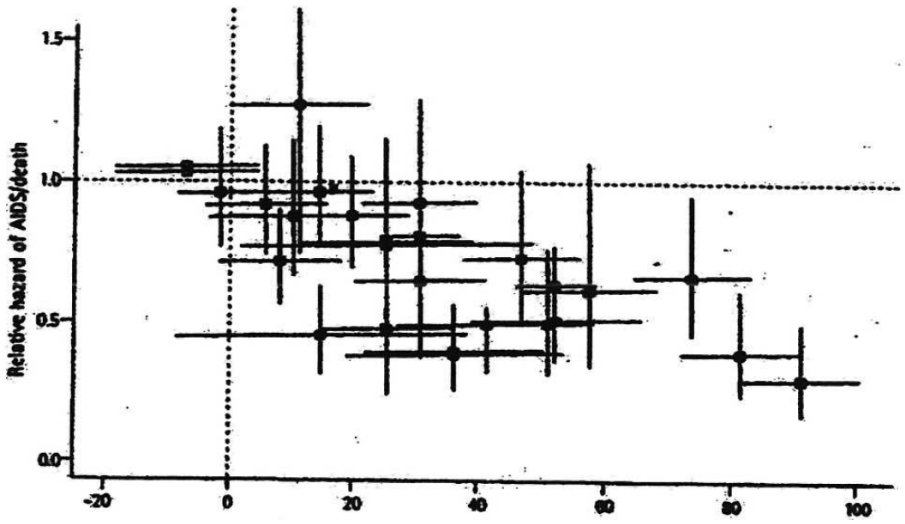


Abbildung 1: Relation zwischen Veränderung CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod)
Quelle: [36]
AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, CD4=Cluster of Differentiation 4

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. Aufgrund der deutlichen Vorteile hinsichtlich des klinischen Outcomes sowie vor dem Hintergrund des „Treatment as Prevention"-Ansatzes wird mittlerweile in allen relevanten und auch den Deutsch-Österreichischen Leitlinien ein direkter Therapiebeginn unabhängig von der CD4-Zellzahl empfohlen. 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 [37]. 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 [24, 38], der generell als einer der wichtigsten Endpunkte bei der Beurteilung und Bewertung eines Arzneimittels gilt. Dies in der antiretroviralen Therapie umso mehr, da Lebensqualität bzw. 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 [39]. 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 [40]. 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 [41]. 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 [42-46].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann anhand verschiedener Fragebögen erfasst werden. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde u. a. mit den generischen Fragebögen EQ-5D-3L und SF-36 durchgeführt. Der SF-36 und der EQ-5D-3L sind weit verbreitete, patientenberichtete Fragebögen, die entwickelt wurden, um die gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Allgemeinbevölkerung als auch in Patientengruppen mit einer Vielfalt von chronischen Erkrankungen oder Behandlungen [47, 48] zu beurteilen. Es handelt sich hier jeweils um vom Patienten selbst berichtete Fragenbögen.

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 [49]. Der EQ-5D soll zur Beschreibung und Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dienen und dabei andere Messinstrumente nicht ersetzen, sondern zusätzlich zu diesen genutzt werden [47].

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 [49]. Der generische EQ-5D-3L Fragebogen ist ein allgemein anerkanntes, verlässliches und validiertes Messinstrument und zeigt gute Evidenz [50, 51]. Da die Befragten hier durch Ankreuzen ihren Gesundheitszustand selbst einschätzen und berichten, ist der EQ-5D-3L 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 [52]. Mit nachgewiesener Verlässlichkeit und Validität bewertet er acht Gesundheitsdimensionen: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeiner Gesundheitszustand, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden. Die acht Dimensionen wiederum können zu zwei Summenscores zusammengefasst werden: Körperlicher und Mentaler Summenscore [53]. Der Fragebogen gibt somit direkt das subjektive Befinden hinsichtlich des physischen 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 FTC/TAF bzw. der zVT bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (FTC/TDF oder ABC/3TC) von besonderem Interesse sind, werden im Folgenden diskutiert:

Erkrankungen des Nervensystems

Erkrankungen des Nervensystems (wie Schläfrigkeit oder Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und Schwindel) werden in Zusammenhang mit einer antiretroviralen Behandlung häufig beobachtet [54-61]. Sie wurden deswegen in der vorliegenden Nutzenbewertung als relevant eingestuft.

Psychiatrische Erkrankungen

Psychiatrische Erkrankungen (wie Depression, Angst, abnorme Träume, Schlaflosigkeit) werden in Zusammenhang mit einer antiretroviralen Behandlung häufig beobachtet [54, 55, 57, 58]; zudem ist die Inzidenz psychiatrischer Erkrankungen, insbesondere Depression, bei HIV-Infizierten deutlich häufiger als bei nicht-HIV-Infizierten. Sie wurden deswegen in der vorliegenden Nutzenbewertung als relevant eingestuft.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Hautausschläge werden in Zusammenhang mit verschiedenen antiretroviralen Substanzen häufig beobachtet [54-61]. Folglich werden diese Ereignisse hier als relevant eingestuft.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, wie z. B. Übelkeit und Diarrhoe, treten generell häufig im Rahmen einer antiretroviralen Therapie auf und sind somit in der vorliegenden Nutzenbewertung relevant [54-61].

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[5].

[5] 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.

Nierenerkrankungen

Aufgrund der großen Bedeutung von Nierenerkrankungen bei HIV-Infizierten sowie des Zusammenhangs zwischen renalen Ereignissen und der Behandlung mit TDF [59] (Bestandteil von FTC/TDF) werden renale Ereignisse in den FTC/TAF-Studien umfassend monitoriert und hier als relevant eingeschätzt. Die Relevanz von nicht-klinischen Endpunkten zu Nierenerkrankungen wird im Folgenden beschrieben.

Nierenfunktionsstörungen (Glomeruläre Filtrationsrate: $eGFR_{CG}$, $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$)

Der allgemein beste Gesamtindex der Nierenfunktion ist die GFR. Die GFR kann mittels 24-Stunden-Sammelurin direkt erfasst werden, sie wird jedoch aufgrund der Impraktikabilität und Ungenauigkeit von Sammelurin auf Basis verschiedener renaler Marker mittels unterschiedlicher Formeln in der Regel errechnet (eGFR). Der den Formeln zugrunde liegende renale Marker ist dabei primär das Serum-Kreatinin: Als harnpflichtiges Endprodukt des muskulären Stoffwechsels wird Kreatinin konstant gebildet und glomerulär, teils auch tubulär sezerniert; das Serum-Kreatinin hängt damit direkt von der glomerulären Filtration ab. Da die Exkretionsrate von Alter, Geschlecht, körperlicher Aktivität und Muskelmasse abhängt und damit patientenindividuell unterschiedlich ist [62, 63], sollte dieser Marker bestenfalls zur Verlaufskontrolle, nicht jedoch zur direkten Bestimmung der Nierenfunktion verwendet werden.

Der wesentliche Vorteil bei der empfohlenen Kreatinin-basierten Berechnung der eGFR anstelle der direkten Verwendung der renalen Marker ist die adäquate Berücksichtigung der relevanten Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht und Gewicht ($eGFR_{CG}$), respektive Ethnie ($eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$). Entsprechend der primären Berücksichtigung der $eGFR_{CG}$ in den vorliegenden klinischen Studien wird die $eGFR_{CG}$ primär berichtet; die $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ wird als Sensitivitätsanalyse ergänzend zur Überprüfung der Robustheit der Daten herangezogen und fließt damit ebenfalls in die Nutzenableitung ein.

Die GFR ist eine Komponente der exkretorischen Funktion der Niere, wird aber allgemein als der beste Gesamtindex für die Nierenfunktion akzeptiert, da sie nach einem weitreichenden Strukturschaden üblicherweise beeinträchtigt ist und sich die meisten anderen Nierenfunktionen bei einer CKD parallel zur GFR vermindern [62]; eine GFR von <60 mL/min/1,73m^2 ist definitionsgemäß eines der Kriterien für das Vorliegen einer CKD. Wie in Abschnitt 4.5.4 beschrieben, ist die GFR ein valider Surrogatparameter für unterschiedliche klinische Endpunkte wie ESRD, kardiovaskuläre Erkrankungen sowie für die Gesamtmortalität [64]. Hinsichtlich der Progression einer CKD kann eine sichere Veränderung der eGFR angenommen werden, wenn die GFR um mehr als 25% im Vergleich zu Baseline abfällt; ein dauerhafter Abfall der GFR um mehr als 5 mL/min/1,73m^2 pro Jahr wird als schnell progredient bewertet [62]. Von einem Anstieg der Mortalität kann ausgegangen werden, wenn die eGFR unter 75 mL/min/1,73m^2 fällt, respektive das UACR auf mehr als 10 mg/g ansteigt.

Die GFR stellt nicht nur einen zulassungsrelevanten Parameter im Hinblick auf die Charakterisierung der indizierten Population dar, sondern ist eine breit empfohlene,

wesentliche und patientenrelevante Determinante für klinische Entscheidungen zur antiretroviralen Therapie wie Einstellungen und Umstellungen: So gibt es beispielsweise in den EACS-Leitlinien klare Empfehlungen im Hinblick auf regelmäßiges Monitoring der Nierenwerte (erhöhte Untersuchungsfrequenz ab GFR <90 mL/min) und potentiell notwendige Veränderungen der Therapie [8]. Die US-amerikanische infektiologische Fachgesellschaft IDSA (Infectious Diseases Society of America) hat eigene Leitlinien zum Management der CKD bei HIV-Infizierten veröffentlicht [65, 66] und die Deutsche Arbeitsgemeinschaft der niedergelassenen Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter (DAGNÄ) empfiehlt bei HIV-Infizierten ein regelmäßiges Monitoring der Nierenfunktion [67]. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass die GFR im fortgeschrittenen Stadium der Funktionseinschränkung einen direkten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat [68, 69]. Zudem kann eine Verschlechterung der Nierenfunktion nicht nur patientenrelevante Maßnahmen erforderlich machen, sondern stellt auch eine negative, potentiell erschreckende Information für den Patienten dar. Das IQWiG beschreibt Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung zu Belatacept im gleichen Themenkontext wie folgt [70]: „Für die Patientenrelevanz ist […] entscheidend, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann, und ob er überlebt." – demgemäß ist auch die Gefühlslage des Patienten ein Indikator für Patientenrelevanz.

Da die Nierenfunktion per se kontinuierlich und mit steigendem Alter abnimmt[6], beschleunigt jede zusätzliche Beeinträchtigung den Abfall der Nierenfunktion in den kritischen Bereich <75 mL/min/1,73m^2 – entsprechend muss jede Abnahme der Nierenfunktion als patientenrelevant erachtet werden, und zwar unabhängig von der absoluten Höhe der GFR oder der Höhe des Abfalls.

Entsprechend der Ausführungen ist die eGFR als patientenrelevant einzustufen; dies vor allem auch vor dem Hintergrund, dass gerade die Nierenerkrankungen eine wichtige Komplikation der HIV-Infektion darstellen und rund 30% der HIV-Patienten eine abnormale Nierenfunktion aufweisen [65].

Strukturelle Nierenschädigungen (Proteinurie: UACR, UPCR, U-RBP:CR, U-B2M:CR)

Entsprechend der Empfehlungen von Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), IDSA, EACS, DAGNÄ und vielen weiteren Gesellschaften und Institutionen sollten neben der Nierenfunktion auch immer strukturelle Nierenschädigungen erfasst werden [8, 62, 65-67]; diese stellen neben der Nierenfunktion das zweite Kriterium für das Vorliegen einer CKD dar. Strukturelle Veränderungen werden dabei zumeist über Marker und nicht über Biopsien nachgewiesen, wobei die Art des Markers häufig Rückschlüsse auf die Art der Nierenschädigung ermöglicht. Der primäre Marker für eine strukturelle Veränderung der Niere ist die Proteinurie, sekundäre Marker für eine Nierenschädigung sind neben anderen die

[6] Die glomeruläre Filtrationsrate ist bei der Geburt niedrig und steigt bereits im zweiten Lebensjahr auf den Erwachsenen-Level an. Etwa ab dem 20. Lebensjahr beträgt die jährliche Abnahme etwa 1 mL/min/1,73m^2 pro Jahr; ab einem Alter von etwa 40 Jahren steigt die jährliche Abnahme auf 8 mL/min/1,73m^2 pro Jahr [62].

Veränderung des Urinsediments sowie Elektrolyt- und andere Veränderungen aufgrund tubulärer Störungen.

Als Marker für eine Proteinurie werden entsprechend der Leitlinien-Empfehlungen hauptsächlich die UPCR, respektive die UACR erfasst: Die EACS empfiehlt für das renale Monitoring primär die UPCR, da die UACR im Wesentlichen glomeruläre Störungen erfasst, nicht jedoch die unter antiretroviraler Therapie (beispielsweise bei TDF [59]) relevante medikamenten-assoziierte tubuläre Toxizität [8]; nach KDIGO stellt die Albuminurie den primär empfohlenen Marker dar, da es spezifischer und empfindlicher für die Bewertung der Permeabilität des Glomerulums ist [62, 71]. Ursachen für eine übermäßige Proteinausscheidung können eine erhöhte glomeruläre Permeabilität (insbesondere bei den hochmolekularen Albuminen), verminderte tubuläre Rückresorption (insbesondere bei niedermolekularen Proteinen) oder Protein-Überproduktion sein. Albuminurie, tubuläre Proteinurie und tubuläre Zellbestandteile im Urin sind pathognomonisch für eine Nierenschädigung. Während bei der UPCR alle sezernierten Proteine erfasst werden, beschreibt die UACR die Ausscheidung der hochmolekularen Protein-Teilfraktion der Albumine.

Wie in Abschnitt 4.5.4 beschrieben, ist wie die GFR auch die Proteinurie ein valider Surrogatparameter für unterschiedliche klinische Endpunkte wie ESRD, kardiovaskuläre Erkrankungen und Gesamtmortalität [64]. Die KDIGO zieht einen Wert von ≥30 mg/g für die UACR für die Definition einer CKD heran; eine Kölner Arbeitsgruppe hat eine UACR ≥20 mg/g als moderat erhöht definiert (wobei 41% der behandelten Patienten eine tubuläre Proteinurie aufwiesen und eine Assoziation mit TDF („current and any“) bestand) [72]. Eine Kohorten-Meta-Analyse aus der Normalbevölkerung geht bereits bei einer UACR von ≥10 mg/g von einer erhöhten Mortalität aus, so dass bereits dieser Wert als klinisch relevant eingestuft werden kann [64] – dies insbesondere bei HIV-Infizierten vor dem Hintergrund der Tatsache, dass die HIV-Infektion selbst einen Risikofaktor für die Entwicklung einer CKD darzustellen scheint.

Im Hinblick auf die tubuläre Proteinurie zusätzlich relevant sind die renalen Parameter B2M und RBP (jeweils gemessen als Ratio über Kreatinin): B2M ist ein kleines Membranprotein, RBP ein kleines Transporterprotein. Bei normaler Nierenfunktion werden beide Substanzen im proximalen Tubulus vollständig rückresorbiert, ihr Nachweis im Urin ist daher ein Marker für einen tubulären Schaden. Ein klinisch relevanter Tubulus-Schaden liegt vor, wenn zwei oder mehr frühe Marker verändert sind. Beide Parameter werden ergänzend zu den primären Protein-Markern UACR und UPCR als Sensitivitätsanalyse und Bestätigung für die Robustheit der Daten dargestellt.

Ebenso wie die GFR ist auch die Proteinurie als patientenrelevant einzustufen; dies ebenfalls vor allem auch vor dem Hintergrund, dass gerade die Nierenerkrankungen eine wichtige Komplikation der HIV-Infektion darstellen und rund 30% der HIV-Patienten eine abnormale Nierenfunktion aufweisen [65].

Für eine ausführliche Begründung der Patientenrelevanz dieser Surrogatparameter siehe Abschnitt 4.5.4.

Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen

Aufgrund des Zusammenhangs zwischen Knochenfrakturen, Osteopenie/ Osteoporose und einer antiretroviralen Behandlung im Allgemeinen [73] und TDF [59] (Bestandteil von FTC/TDF) im Besonderen wurden diese Ereignisse in den Studien zu FTC/TAF umfassend monitoriert und hier als relevant eingeschätzt. Die Relevanz von nicht-klinischen Endpunkten zu Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen wird im Folgenden beschrieben.

Mehrere Kohortenstudien und Querschnittsuntersuchungen fanden bei HIV-Infizierten eine im Vergleich zur nach Alter, Rasse und Geschlecht gematchten Normalbevölkerung pathologisch verminderte Knochendichte (Osteopenie) [73, 74]: Mit einer Prävalenz von ca. 65-70% ist die Osteopenie bei HIV-Infizierten rund doppelt so häufig wie bei nicht HIV-Infizierten [75]. Die Osteoporoseprävalenz bei HIV-infizierten Menschen ist mit 15% etwa dreimal so hoch wie die bei nicht-HIV-Infizierten, und auch osteoporotische Frakturen scheinen bei HIV-Infizierten unabhängig vom Geschlecht nahezu dreimal höher zu sein [76]. Die Ursache für die geringe Knochendichte ist multifaktoriell und scheint eine komplexe Interaktion zwischen HIV-Infektion und traditionellen Risikofaktoren, verstärkt durch die Folge der chronischen Infektion, externen Parametern und assoziierten Faktoren der antiretroviralen Therapie zu sein.

Entsprechend den Angaben auf der Internetseite des Osteoporose Selbsthilfegruppen Dachverbands e.V. ist die einzige Möglichkeit der frühen Osteoporose-Diagnosestellung vor dem Auftreten von Frakturen die Quantifizierung der Knochendichte. Die bevorzugte Methode zur Messung der Knochendichte ist die Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA)-Methode in verschiedenen Arealen des Skelettes, um die unterschiedlichen Knochenstrukturen entsprechend abzubilden (üblicherweise in Hüfte bzw. proximaler Oberschenkelknochen und Lendenwirbelsäule) [77-79].

Aufgrund der verminderten Knochendichte und dem erhöhten Frakturrisiko bei HIV-Infizierten einerseits und der Bedeutung der Knochendichtemessung zur frühen Osteoporose-Diagnose andererseits wird der Endpunkt Veränderungen der Knochendichte als valider Surrogatparameter für die patientenrelevanten Endpunkte Frakturen bzw. Osteopenie/Osteoporose erachtet.

Für eine ausführliche Begründung der Patientenrelevanz der Surrogatparameter siehe Abschnitt 4.5.4.

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 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, respektive HLT bzw. PT, stellt ein objektives und standardisiertes Vorgehen zur Erhebung von Ereignissen einer bestimmten Gruppe dar und wird hier somit als primär relevant erachtet.

Die SOC, die die Erkrankungen des Skeletts beinhaltet, umfasst auch die hier nicht relevanten Erkrankungen von Skelettmuskulatur und Bindegewebe und ist damit für den relevanten Kontext zu breit gefasst. Vor diesem Hintergrund werden hier speziell die primär relevanten Parameter Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen direkt betrachtet [80, 81].

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 [82-84].
- Nebenwirkungen können die Adhärenz negativ beeinflussen [85] 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 [86-89], Resistenzen [90-92] und schließlich klinischer Progression zu AIDS oder Tod [93] 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 [94].

- 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 [95]. Hinzu kommen unter anderem (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 [10, 13].

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.

Ergänzend dargestellt: 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? Diese über die Patientenzahl rein quantitativ und nicht qualitativ erfassten Parameter können Nebenwirkungs-assoziiert sein, allerdings können ebenso wie auch immer geartete, nicht-Medikamenten-assoziierte Beschwerden die Ursache von Arztbesuchen oder Hospitalisierungen sein. Da die Gründe für die Arztbesuche und Hospitalisierungen hier nicht erfasst wurden, ist die Bewertbarkeit des Parameters grundsätzlich deutlich limitiert. Entsprechend wird dieser Endpunkt hier zwar aus Vollständigkeitsgründen dargestellt, jedoch nicht in die Zusatznutzenableitung eingeschlossen. Ergänzend sei erwähnt, dass auch das IQWiG diesen Endpunkt nicht in die Nutzenbewertung einschließt [96].

Ergänzend dargestellt: 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" [97].

→ An dieser Stelle ist hervorzuheben, dass AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) in der FDA-Leitlinie aus dem Jahr 2015 nicht mehr erwähnt werden; aus Sicht der Zulassungsbehörde scheinen diese also keine große Bedeutung mehr zu haben [33].

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" [21].

→ 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" [97].

→ Dies wird auch in der FDA-Leitlinie aus dem Jahr 2015 als primärer Wirksamkeitsendpunkt genannt.

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" [21].

→ 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, nicht jedoch die Verwendung als klinischer Endpunkt.

Grundsätzlich ist dabei zu unterscheiden zwischen AIDS-definierenden Ereignissen, die als Folge der Immunschwäche auftreten, und AIDS-definierenden Ereignissen, die unter einer wirksamen antiretroviralen Therapie vorkommen. AIDS-definierende Ereignisse, die in Folge der Immunschwäche und damit der HIV-Infektion auftreten, werden primär mit einer antiretroviralen Therapie behandelt – ein AIDS-definierendes Ereignis ist Leitlinien-gemäß eine Therapieindikation.

Bei unter Therapie auftretenden AIDS-definierenden Ereignissen sind zwei Faktoren zu berücksichtigen:

Zum einen können AIDS-definierende Ereignisse in Folge der Immunrekonstitution auftreten und einen Indikator für die Erholung des Immunsystems und somit für eine erfolgreiche Therapie darstellen; diese werden mit dem Begriff Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) beschrieben [98]. Zum anderen hat die Einnahme einer antiretroviralen Medikation keinen unmittelbaren und direkten präventiven Effekt auf das AIDS-definierende Ereignis – ganz im Gegenteil kann der Präventionseffekt einer antiretroviralen Therapie im Hinblick auf das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse zwangsläufig erst nach der mehr oder weniger deutlichen Suppression des Virus zum Tragen kommen.

Im Rahmen der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) werden somit eine Vielzahl von Diagnosen mit unterschiedlichen Ursachen zusammengefasst, so dass Einzelfälle aus diesem überaus weiten Diagnosespektrum einer Bewertung nicht ungeprüft zugrunde gelegt werden können. Ebenfalls zu berücksichtigen ist, dass die Grund-Fragestellung bei der Bewertung der AIDS-definierenden Ereignisse anders als bei Nebenwirkungen nicht lautet, ob diese Ereignisse durch eine spezielle Substanzkombination induziert werden, sondern ob die betreffenden Ereignisse mit einer antiretroviralen Therapie zu verhindern sind – und zwar durch die Suppression der Viruslast und konsekutive Immunrekonstitution: Anders als bei einer Substanz-assoziierten Nebenwirkung kann die Einnahme einer antiretroviralen Medikation mechanistisch also keinen unmittelbaren und direkten Effekt auf das Ereignis haben – ganz im Gegenteil kann der AIDS-präventive Effekt einer antiretroviralen Therapie zwangsläufig erst nach mehr oder weniger deutlicher Suppression des Virus zum Tragen kommen. Darüber hinaus ist festzuhalten, dass das Ziel einer antiretroviralen Therapie nicht nur die Verhinderung des Ausbruches von AIDS, sondern vor allem auch die Behandlung von AIDS ist: AIDS-definierende Ereignisse stellen eine klare Indikation für den Beginn einer antiretroviralen Therapie dar. 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% [99] 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 [19]:

> „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 [100-103].

Zusammengefasst ist bei unter Therapie auftretenden AIDS-definierenden Ereignissen zu bewerten, ob das Ereignis das klinische Korrelat eines Therapieversagens im Sinne des Erreichens des klinischen Endpunkts darstellt: Wenn das AIDS-definierende Ereignis in Folge eines IRIS, und damit aufgrund der gut wirksamen antiretroviralen Therapie aufgetreten ist, stellt das AIDS-definierende Ereignis naturgemäß kein Therapieversagen dar; desgleichen, wenn die Viruslast zum Zeitpunkt des Auftretens noch nicht in einem Umfang supprimiert war, der ausreichend gewesen wäre, um das AIDS-definierende Ereignis zu verhindern. Wenn ein AIDS-definierendes Ereignis tatsächlich als klinisches Korrelat eines Therapieversagens bewertet wird, muss die antiretrovirale Therapie umgestellt werden; somit stellt insbesondere auch die Umstellung, respektive Nicht-Umstellung einer Therapie einen Indikator im Hinblick auf die Bewertung dar.

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 sowie vor allem auch, ob die antiretrovirale Therapie aufgrund des AIDS-definierenden Ereignisses umgestellt wurde; eine rein quantitative Betrachtung AIDS-definierender Ereignisse ist daher weder aus regulatorischer noch aus medizinischer Sicht sinnvoll und ausreichend.

Im Rahmen der Studien zu FTC/TAF werden, wie bisher von FDA und EMA gefordert, AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) erhoben und im CSR dokumentiert; entsprechend werden diese auch in der Nutzenbewertung zu FTC/TAF differenziert dargestellt. Hervorzuheben ist, dass in den Listings ebenso wie in den Studienberichten alle in den Studien aufgetretenen AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) erfasst und dokumentiert werden: Die Listings und Studienberichte beinhalten damit sowohl Ereignisse, die als „treatment-emergent“ und entsprechend als sicherheits- und bewertungsrelevant klassifiziert wurden, als auch Ereignisse, die nicht als „treatment-emergent“ und damit als nicht sicherheits- und bewertungsrelevant klassifiziert wurden – die Ereignisse wurden in den

Listings als „treatment-emergent“, respektive nicht „treatment-emergent“ gekennzeichnet. Entsprechend des Protokoll-definierten Vorgehens bei unerwünschten Ereignissen sind nur die AIDS-definierenden Ereignisse überhaupt bewertungsrelevant, die als „treatment-emergent“gekennzeichnet sind.

Die AIDS-definierenden Ereignisse werden somit 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 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 [33]. AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung zwar ergänzend dargestellt, in der Zusatznutzenableitung jedoch nicht berücksichtigt.

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[7] 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

[7] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*

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[8] 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[9] 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).

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 untersuchen, 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 Designcharakteristika 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.

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.

[8] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[9] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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 außer bei den renalen Surrogatparametern (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5) der Unterschied anhand der SMD auf klinische Relevanz geprüft (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2).

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 unter Verwendung des Pakets `meta` berechnet.

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgt mithilfe 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 mithilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I^2-Statistik, wobei zur Feststellung von statistisch signifikanter Heterogenität primär der p-Wert des Heterogenitätstest herangezogen wird [104]. 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 von signifikanter Heterogenität in der Meta-Analyse wird bei gleichgerichteten Effekten und statistisch signifikanten Ergebnissen in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien 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), die Endpunktoperationalisierung (Bewertung des Endpunkts über verschiedene Messungen) 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)

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 zu 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 Abschnitt 4.3.1.3.2) 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[10]):

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

In Abschnitt 4.3.1.3.2 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 für Effektmodifikation abgeleitet. Bei einem signifikanten Gesamtschätzer und einem statistisch signifikanten Effekt in einer Subgruppe und einem nicht signifikanten Effekt

[10] 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.

in der anderen Subgruppe führt ein Hinweis auf Effektmodifikation zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit der Nutzenaussage für die Subgruppe mit dem nicht signifikanten Effekt.

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[11]. 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-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[12], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[13] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[14], 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[15].

[11] *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.*
[12] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[13] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[14] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[15] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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[16].

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.*
- *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.*

Da keine indirekten Vergleiche durchgeführt werden, wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

[16] *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.*

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 4-7: 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 (150/150/200/10 mg) + Placebo-to-match EVG/COBI/FTC/TDF EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/245 mg) + Placebo-to-match EVG/COBI/FTC/TAF
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 (150/150/200/10 mg) + Placebo-to-match EVG/COBI/FTC/TDF EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/245 mg) + Placebo-to-match EVG/COBI/FTC/TAF
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 (150/150/200/10 mg) + Placebo-to-match EVG/COBI/FTC/TDF EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/245 mg) + Placebo-to-match EVG/COBI/FTC/TAF
GS-US-299-0102 Phase II	ja	ja	abgeschlossen	48 Wochen Offene Extensionsphase: nach Woche 48 bis zur Entblindung (Ende von Studie GS-US-299-0102); danach optionale Teilnahme an der Studie GS-US-292-0102, bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von EVG/COBI/FTC/TAF oder zum Stopp des Entwicklungs-	Randomisierte Phase: DRV/COBI/FTC/TAF (800/150/200/10 mg) + Placebo-to-match DRV+COBI+FTC/TDF DRV 800 mg + COBI 150 mg + FTC/TDF (200/245 mg) + Placebo-to-match DRV/COBI/FTC/TAF

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				programms	
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 (150/150/200/10 mg) SBR (FTC/TDF + dritter Partner): • EVG/COBI/FTC/ TDF (150/150/200/ 245 mg) • EFV/FTC/TDF (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-311-1089 Phase III	nein	ja	laufend	96 Wochen Offene Extensionsphase: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von FTC/TAF oder zum Stopp des Entwicklungs-programms	Randomisierte Phase: Wechsel von FTC/TDF zu FTC/TAF (200/10 mg oder 200/25 mg) + Placebo-to-match FTC/TDF, der dritte Partner wird beibehalten SBR FTC/TDF (200/245 mg)+ Placebo-to-match FTC/TAF; der dritte Partner wird beibehalten
GS-US-236-0128 Phase IIIB	nein	ja	laufend	48 Wochen Offene Extensionsphase: 48 Wochen: Patienten aus dem EVG/COBI/FTC/TDF-Arm setzen ihre Therapie fort	1. Randomisierte Phase: EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/245 mg) + Placebo-to-match ATV + RTV + FTC/TDF ATV 300 mg + RTV 100 mg + FTC/TDF (200/245 mg) + Placebo to match EVG/COBI/FTC/TDF

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				2. Randomisierte Phase: Patienten aus dem ATV/r+FTC/TDF-Arm werden re-randomisiert (3:1) auf EVG/COBI/FTC/TAF oder ATV/r+FTC/TDF (offen)	2. Randomisierte Phase EVG/COBI/FTC/TAF (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 Offene Extensionsphase: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von EVG/COBI/FTC/TAF oder zum Stopp des Entwicklungs-programms	Randomisierte Phase: EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) + DRV (800 mg) SBR
GS-US-292-0117 Phase III	nein	ja	laufend	10 Tage (Teil 1)	Randomisierte Phase: 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-Viruslast um mehr als 0,5 log10 hatten und Patienten, die in Teil 1 Placebo erhalten haben, unabhängig von der Änderung der Viruslast	EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) + ATV (300 mg)
GS-US-311-1717 Phase IIIB	nein	ja	laufend	96 Wochen Offene Extensionsphase: Wenn FTC/TAF in dem jeweiligen Land nicht verfügbar ist, können Patienten FTC/TAF nach der	Randomisierte Phase: Wechsel von ABC/3TC zu FTC/TAF (200/10 mg oder 200/25 mg) + Placebo-to-match ABC/3TC, der dritte Partner wird beibehalten

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Entblindung bis zur kommerziellen Verfügbarkeit oder zum Stopp der Studie erhalten	SBR ABC/3TC (600/300 mg) + Placebo-to-match FTC/TAF, der dritte Partner wird beibehalten
GS-US-366-1160 Phase IIIB	nein	ja	laufend	48 Wochen Offene Extensionsphase: Patienten können nach der Entblindung FTC/RPV/TAF für 48 Wochen oder bis zum Stopp der Studie erhalten	Randomisierte Phase: FTC/RPV/TAF (200/25/25 mg) Placebo-to-match EFV/FTC/TDF EFV/FTC/TDF (600/200/245 mg) Placebo-to-match FTC/RPV/TAF
GS-US-366-1216 Phase IIIB	nein	ja	laufend	48 Wochen Offene Extensionsphase: Patienten können nach der Entblindung FTC/RPV/TAF für 48 Wochen oder bis zum Stopp der Studie erhalten	Randomisierte Phase: FTC/RPV/TAF (200/25/25 mg) Placebo-to-match FTC/RPV/TDF FTC/RPV/TDF (200/25/245 mg) Placebo-to-match FTC/RPV/TAF
GS-US-292-1823 Phase IIIB	nein	ja	laufend	48 Wochen	Randomisierte Phase: Wechsel von ABC/3TC + dritter Partner zu EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) SBR ABC/3TC (600/300 mg) + dritter Partner für 24 Wochen, danach Wechsel auf EVG/COBI/FTC/TAF
GS-US-292-1826 Phase IIIB	nein	ja	laufend	48 Wochen	Randomisierte Phase: Wechsel von FTC + TDF oder 3TC-haltigem Backbone (maximal 2 NRTI) + dritter Partner zu EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) SBR FTC + TDF oder 3TC-haltigem Backbone (maximal 2 NRTI) +

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					dritter Partner
GS-US-380-1489 Phase III	nein	ja	laufend	96 Wochen Offene Extensionsphase: Wenn GS-9883/FTC/TAF in dem jeweiligen Land nicht verfügbar ist, können Patienten nach der Entblindung GS-9883/FTC/TAF für 48 Wochen oder bis zur Verfügbarkeit in einem Access-Programm oder bis zum Stopp der Studie erhalten	Randomisierte Phase: GS-9883/FTC/TAF (50/200/25 mg) Placebo-to-match ABC/DTG/3TC ABC/DTG/3TC (600/50/300 mg) Placebo-to-match GS-9883/FTC/TAF
GS-US-380-1490 Phase III	nein	ja	laufend	96 Wochen Offene Extensionsphase: Wenn GS-9883/FTC/TAF in dem jeweiligen Land nicht verfügbar ist, können Patienten nach der Entblindung GS-9883/FTC/TAF für 48 Wochen oder bis zur Verfügbarkeit in einem Access-Programm oder bis zum Stopp der Studie erhalten	Randomisierte Phase: GS-9883/FTC/TAF (50/200/25 mg) Placebo-to-match DTG + FTC/TAF DTG 50 mg + FTC/TAF (200/25 mg) Placebo-to-match GS-9883/FTC/TAF
GS-US-380-1844 Phase III	nein	ja	laufend	48 Wochen Offene Extensionsphase: Wenn GS-9883/FTC/TAF in dem jeweiligen Land nicht verfügbar ist, können Patienten nach der Entblindung GS-9883/FTC/TAF für 48 Wochen oder bis zur Verfügbarkeit in einem Access-	Randomisierte Phase: Wechsel von ABC/DTG/3TC zu GS-9883/FTC/TAF (50/200/25 mg) Placebo-to-match ABC/DTG/3TC SBR ABC/DTG/3TC (600/50/300 mg) Placebo-to-match GS-9883/FTC/TAF

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Programm oder bis zum Stopp der Studie erhalten	
GS-US-380-1878 Phase II	nein	ja	laufend	48 Wochen Offene Extensionsphase: Wenn GS-9883/FTC/TAF in dem jeweiligen Land nicht verfügbar ist, können Patienten nach Woche 48 GS-9883/FTC/TAF für 48 Wochen oder bis zur Verfügbarkeit in einem Access-Programm oder bis zum Stopp der Studie erhalten	Randomisierte Phase: Wechsel von ATV oder DRV, jeweils geboostert mit RTV oder COBI, + FTC/TDF oder ABC/3TC zu GS-9883/FTC/TAF (50/200/25 mg) SBR ATV oder DRV, jeweils geboostert mit RTV oder COBI, + FTC/TDF oder ABC/3TC
GS-US-380-1961 Phase III	nein	ja	laufend	48 Wochen Offene Extensionsphase: Wenn GS-9883/FTC/TAF in dem jeweiligen Land nicht verfügbar ist, können Patienten nach Woche 48 GS-9883/FTC/TAF für 48 Wochen oder bis zur Verfügbarkeit in einem Access-Programm oder bis zum Stopp der Studie erhalten	Randomisierte Phase: Wechsel von EVG/COBI/FTC/TAF, EVG/COBI/FTC/TDF, oder ATV + RTV + FTC/TDF zu GS-9883/FTC/TAF (50/200/25 mg) SBR EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg), EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/245 mg), oder ATV 300 mg + RTV 100 mg + FTC/TDF (200/245 mg)

/r=Geboostert mit Ritonavir, 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, ATV=Atazanavir, COBI=Cobicistat, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, RPV=Rilpivirin, RTV=Ritonavir, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Die Liste der Studien des pU 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 pU 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 die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 4-7 haben den Stand vom 21. März 2016.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zbAM

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
GS-US-236-0128	Es handelt sich hier um eine laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse zu FTC/TAF verfügbar sind.
GS-US-292-0119	Die Studie erlaubt keinen Vergleich des zbAM mit der zVT (ausführliche Begründung siehe unter der Tabelle).
GS-US-292-0117	Die randomisierte Studiendauer beträgt lediglich 10 Tage.
GS-US-311-1717	Es handelt sich hier um eine laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse zu FTC/TAF verfügbar sind.
GS-US-366-1160	Es handelt sich hier um eine laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse zu FTC/TAF verfügbar sind.
GS-US-366-1216	Es handelt sich hier um eine laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse zu FTC/TAF verfügbar sind.
GS-US-292-1823	Es handelt sich hier um eine laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse zu FTC/TAF verfügbar sind.
GS-US-292-1826	Es handelt sich hier um eine laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse zu FTC/TAF verfügbar sind.
GS-US-380-1489	Es handelt sich hier um eine laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse zu FTC/TAF verfügbar sind.
GS-US-380-1490	Es handelt sich hier um eine laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse zu FTC/TAF verfügbar sind.
GS-US-380-1844	Es handelt sich hier um eine laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse zu FTC/TAF verfügbar sind.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GS-US-380-1878	Es handelt sich hier um eine laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse zu FTC/TAF verfügbar sind.
GS-US-380-1961	Es handelt sich hier um eine laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse zu FTC/TAF verfügbar sind.
FTC=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralafenamid, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Studie GS-US-292-0119

In Studie GS-US-292-0119 wurden Patienten in der hier relevanten Kohorte 2, die bisher unter einem stabilen DRV-haltigen Regime virologisch supprimiert waren, auf den Wechsel ihrer Therapie zu EVG/COBI/FTC/TAF+DRV oder den Verbleib auf ihrem bisherigen DRV-haltigen Regime randomisiert. Diese 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.

Aus der Überprüfung der Studienpopulation im Hinblick auf mögliche nebenwirkungsbedingte oder sicherheitsrelevante Umstellungsindikationen ergibt sich ein Hinweis auf das Vorliegen einer Umstellungsindikation zum maßgeblichen Zeitpunkt (Screening: Überprüfung der Eignung für die Studie).

Die Zielsetzung dieser Studie war, anders als in den Studien GS-US-292-0109 und GS-US-311-1089, die Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Therapievereinfachung auf EVG/COBI/FTC/TAF+DRV, insofern ist davon auszugehen, dass bei den eingeschlossenen Patienten auch der Wunsch nach einer Therapievereinfachung und damit der Wunsch nach einem Therapiewechsel vorlag. Wie ebenfalls ausführlich ausgeführt, stellt eine Vereinfachung der Therapie jedoch keine Umstellungsindikation, sondern einen Umstellungsgrund dar – dem gegenüber steht jedoch der Patientenwunsch nach einem Therapiewechsel. Zur Beurteilung des Wechselwunsches werden die Ergebnisse des Fragebogens zur Therapiezufriedenheit mit der aktuellen Therapie (HIV Treatment Satisfaction Questionnaire [HIV-TSQ]) herangezogen. Die Antwortmöglichkeiten beim HIV-TSQ lagen zwischen 0 (sehr unzufrieden) und 6 (sehr zufrieden). Im Hinblick auf die Auswertung werden entsprechend des Vorgehens im Studienbericht, Patienten, die bei den einzelnen Fragen den Wert „4“ oder höher angeben, als ausreichend zufrieden eingestuft, so dass keine Umstellungsindikation aufgrund von Patientenwunsch angenommen wird. Die Patienten, die auf die Fragen mit den Werten „0“ bis „3“ antworteten, werden in folgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-9: Antworten auf die Fragen des HIV-TSQ zu Baseline zwischen 0 und 3

Frage des HIV-TSQ[a]	**EVG/COBI/FTC/TAF+DRV n (%)**	**SBR n (%)**
	N=89	**N=46**
Wie komfortabel fanden Sie Ihre Therapie in letzter Zeit?	4 (4,5)	2 (4,3)
Wie flexibel fanden Sie Ihre Therapie in letzter Zeit?	10 (11,2)	6 (13,0)
Wie zufrieden sind Sie mit dem Grad zu dem Ihre Therapie zu Ihrem Lebensstil passt?	5 (5,6)	1 (2,2)
Wie zufrieden sind Sie mit den Ansprüchen, die Ihre aktuelle Therapie an Sie stellt?	7 (7,9)	1 (2,2)
Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer aktuellen Behandlung?	1 (1,2)	0
Als wie gut kontrolliert haben Sie Ihre HIV-Erkrankung in letzter Zeit empfunden?	0	0
Wie zufrieden sind Sie mit Nebenwirkungen Ihrer aktuellen Behandlung?	4 (4,5)	8 (21,7)
Wie zufrieden wären Sie damit Ihre aktuelle Behandlungsform fortzuführen?	13 (14,6)	1 (2,3)
Summe	**44 (49,4%)**	**19 (41,3%)**

[a] Die Fragen „i. Würden Sie Ihre aktuelle Behandlung jemand anderem mit HIV empfehlen?“ Und „j. Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Verständnis Ihres HIV?“ wurden für die hier betrachtete Fragestellung nach dem Vorliegen einer Umstellungsindikation als nicht relevant angesehen.
C=Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl Patienten in der Kategorie, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralafenamid, TSQ=Treatment Satisfaction Questionnaire

Unter der Annahme, dass jeder Patient auf maximal eine Frage mit Werten zwischen „0“ und „3“ geantwortet hat, und die Antworten somit zu summieren sind, ergeben sich Patientenanteile mit potenzieller Umstellungsindikation (Wechselwunsch des Patienten) von 41,3% bei den Patienten, die auf die unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie randomisiert wurden. Zwar liegt der tatsächliche Anteil an Patienten mit potenzieller Umstellungsindikation vermutlich etwas niedriger, alleine bei der Frage zu den Nebenwirkungen der aktuellen Behandlung zeigten jedoch über 20% der Patienten unter unveränderter Fortführung der bestehenden Therapie keine ausreichende Zufriedenheit.

Zusammengefasst ist die Abbildung der zVT in Studie GS-US-292-0119 somit nicht gegeben. Die grundsätzliche Nutzenbewertungsrelevanz der Studie GS-US-292-0119 für das zu bewertende Produkt FTC/TAF ist zudem aufgrund des Studiendesigns in Frage zu stellen: Verglichen wird in Studie GS-US-292-0119 die Kombination aus EVG/COBI/FTC/TAF+DRV mit einer DRV-haltigen optimierten Therapie. Da mit Ausnahme von DRV keine Wirkstoffgleichheit der Kombinationspartner in beiden Armen vorliegt, könnte in Studie GS-US-292-0119 zwar die Wirkstoffkombination aus EVG, COBI, FTC und TAF, nicht jedoch das zu bewertende Produkt FTC/TAF im Vergleich zu einer individuellen antiretroviralen Therapie methodisch adäquat bewertet werden.

Insofern wird die Studie GS-US-292-0119 aufgrund der fraglichen Abbildung der zVT und der fehlenden Bewertbarkeit des zbAM als nicht nutzenbewertungsrelevant angesehen.

Studie GS-US-299-0102

Studie GS-US-299-0102 stellt insofern einen Sonderfall dar, als dass diese Studie zwar grundsätzlich für die Nutzenbewertung herangezogen wird, aufgrund der abweichenden zVT jedoch nicht für die eigentliche Nutzenbewertung im Sinne der Nutzenableitung. Daher wird die Studie zwar nicht in Tabelle 4-8 aufgeführt, die Art ihrer Berücksichtigung jedoch in diesem Abschnitt dennoch kurz beschrieben: In der Phase II-Studie GS-US-299-0102 wurden antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten auf eine Behandlung mit DRV/COBI/FTC/TAF oder DRV+COBI+FTC/TDF randomisiert. Nach Auffassung des pU ist diese Studie damit aufgrund der Wirkstoffgleichheit des Kombinationspartners in beiden Armen methodisch grundsätzlich für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von FTC/TAF im Vergleich zur zVT, hier FTC/TDF, geeignet; sie wird jedoch nicht in die Nutzenableitung eingeschlossen, da die vom G-BA festgelegte zVT dahingehend nicht umgesetzt ist, dass mit DRV/co kein dritter Partner eingesetzt wurde, der einen Vergleich gemäß der vom G-BA festgelegten zVT erlaubt (siehe auch Abschnitt 4.2.1). Dennoch wurde die Studie aufgrund ihrer Relevanz für die Bewertung des zbAM vollumfänglich dargestellt und für die Nutzenbewertung herangezogen, um den Einfluss des dritten Partners auf mögliche Behandlungsunterschiede zwischen FTC/TAF und FTC/TDF zu untersuchen. Darüber hinaus wäre die Studie, wie beschrieben, nach Auffassung des pU grundsätzlich geeignet, um den Nutzen des zbAM zu bewerten, und wird auch aus Gründen der Vollständigkeit dargestellt.

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.

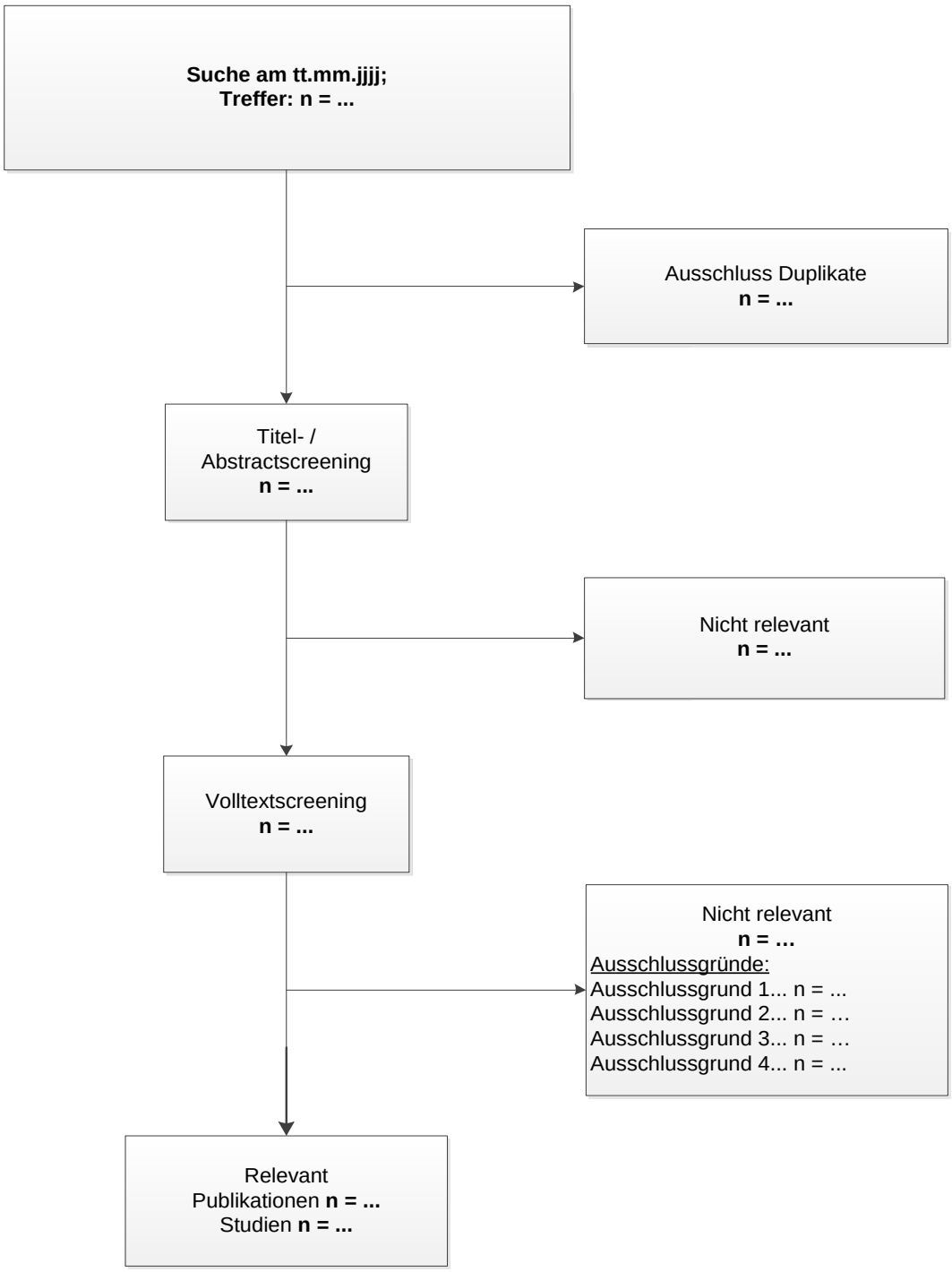


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM FTC/TAF wurde am 21. März 2016 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 41 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 antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Erwachsene getrennt.

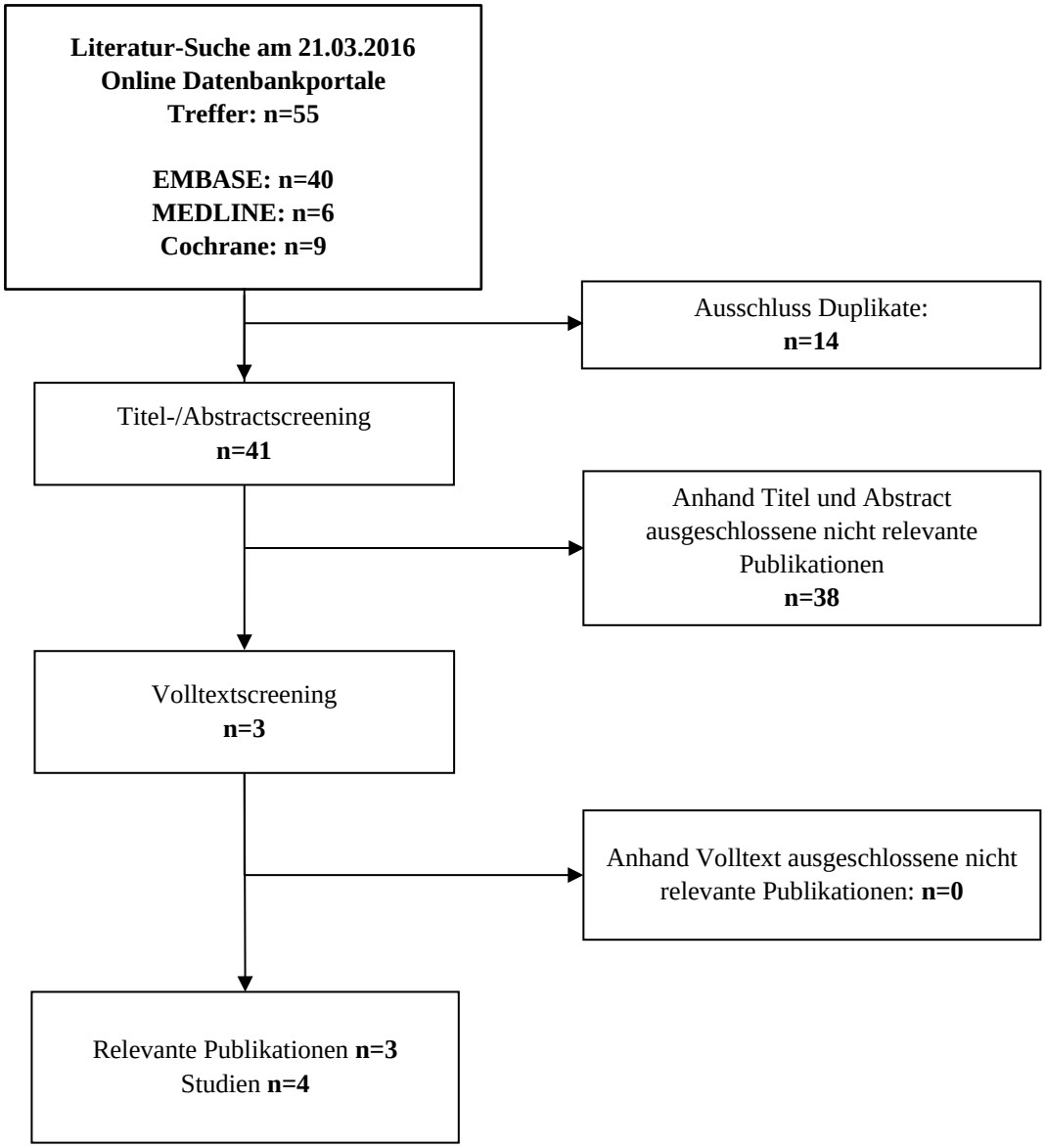


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten

Es wurden drei Publikationen zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten identifiziert. Es handelt sich dabei um eine Publikation zur Phase II-Studie (GS-US-292-0102) von Sax et al. (2014) [105], eine Publikation zu den zwei Phase III-Studien (GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111) von Sax et al. (2015) [106] und eine Publikation zu der Phase II-Studie (GS-US-299-0102), die die Fixkombination DRV/COBI/FTC/TAF mit DRV/co in Kombination mit FTC/TDF vergleicht (Mills et al., 2015) [107].

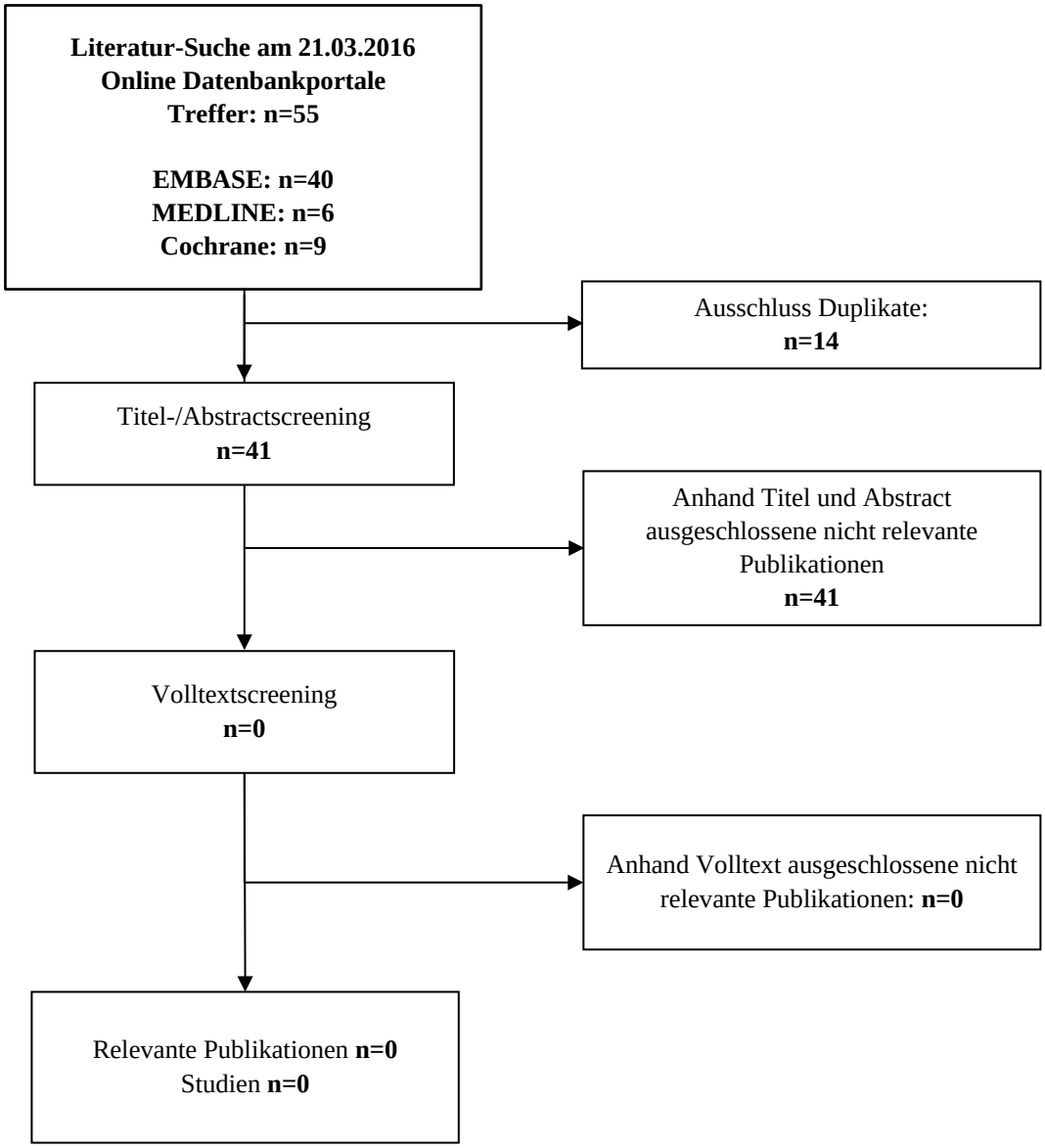


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zbAM FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten

Es konnte keine Publikation identifiziert werden, die für die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten 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 4-7) 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 4-10: 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-292-0102	clinicaltrials.gov [108] ICTRP [109]	ja	ja [105]	laufend
GS-US-292-0104	clinicaltrials.gov [110] EU-CTR [111] ICTRP [112] PharmNet. Bund [113]	ja	ja [106]	laufend
GS-US-292-0111	clinicaltrials.gov [114] EU-CTR [115] ICTRP [116] PharmNet. Bund [117]	ja	ja [106]	laufend
GS-US-299-0102	clinicaltrials.gov [118] ICTRP [119]	ja	ja [107]	abgeschlossen
GS-US-292-0109	clinicaltrials.gov [120] EU-CTR [121] ICTRP [122] PharmNet. Bund [123]	ja	nein	laufend
GS-US-311-1089	clinicaltrials.gov [124] EU-CTR [125] ICTRP [126]	ja	nein	laufend

[a] Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
EU-CTR=EU Clinical Trials Register, ICTRP=International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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 4-10 haben den Stand vom 21. März 2016.

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 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 4-11: 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						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
GS-US-292-0102	ja	ja	nein	ja [127]	ja [108, 109]	ja [105]
GS-US-292-0104	ja	ja	nein	ja [128, 129]	ja [110-113]	ja [106]
GS-US-292-0111	ja	ja	nein	ja [130, 131]	ja [114-117]	ja [106]
GS-US-299-0102	nein	ja	nein	ja [132]	ja [118, 119]	ja [107]
GS-US-292-0109	ja	ja	nein	ja [133]	ja [120-123]	nein

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])
GS-US-311-1089	nein	ja	nein	ja [134]	ja [124-126]	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.

Die unter Abschnitt 4.2.5.2 festgelegten unerwünschten Ereignisse von Interesse decken die in Zusammenhang mit der Vergleichsbehandlung der identifizierten Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten interessierenden unerwünschten Ereignisse ab.

Aus Übersichtlichkeitsgründen werden die Studien GS-US-292-0102, GS-US-292-0104, GS-US-292-0111, GS-US-299-0102, GS-US-292-0109 und GS-US-311-1089 im Folgenden mit G292-0102, G292-0104, G292-0111, G299-0102, G292-0109 und G311-1089 abgekürzt. Außerdem wird die Population der Patienten aus Studie G292-0109, die bisher mit EVG/COBI/FTC/TDF behandelt wurden, im Weiteren als STB-Stratum bezeichnet.

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 4-12: 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**
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten						
In Kombination mit EVG/co						
G292-0102	RCT, doppelblind, Phase II, aktiv-kontrolliert, parallel, multizentrisch	Antiretroviral nicht-vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene	FTC/TAF (n=113) FTC/TDF (n=58)	Screening: 35 Tage Behandlung: Kontrolliert: mindestens 48 Wochen Offen: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Produkts oder Stopp des Forschungspro-gramms 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 Veränderung CD4-Zellzahl Unerwünschte Ereignisse
G292-0104	RCT, doppelblind, Phase III, aktiv-kontrolliert, parallel, multizentrisch	Antiretroviral nicht-vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene	FTC/TAF (n=438) FTC/TDF (n=434)	Screening: 30 Tage Behandlung: Kontrolliert: mindestens 96 Wochen Offen: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des	120 Zentren weltweit (USA: 82, Spanien: 9, Kanada: 8, Thailand: 6, Australien: 5, Schweiz: 3, Österreich: 2,	Primärer Endpunkt: Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48 Sekundäre

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**
				Arzneimittels oder Stopp des Forschungspro-gramms Follow-Up: 30 Tage	Belgien: 2 Italien: 1, Japan: 1, UK: 1) Studienperiode: 12/2012-08/2014 (Woche 48 Interimbericht) 12/2012-07/2015 (Woche 96 Interimbericht)	Endpunkte: Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 96 Veränderung CD4-Zellzahl EQ-5D-3L SF-36 Unerwünschte Ereignisse
G292-0111	RCT, doppelblind, Phase III, aktiv-kontrolliert, parallel, multizentrisch	Antiretroviral nicht-vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene	FTC/TAF (n=435) FTC/TDF (n=437)	Screening: 30 Tage Behandlung: Kontrolliert: mindestens 96 Wochen Offen: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels oder Stopp des Forschungspro-gramms 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 Veränderung CD4-Zellzahl EQ-5D-3L

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**
					03/2013-08/2015 (Woche 96 Interimbericht)	SF-36 Unerwünschte Ereignisse
In Kombination mit DRV/co						
G299-0102	RCT, doppelblind, Phase II, aktiv-kontrolliert, parallel, multizentrisch	Antiretroviral nicht-vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene	FTC/TAF (n=103) FTC/TDF (n=50)	Screening: 35 Tage Behandlung: Kontrolliert: mindestens 48 Wochen Offene Behandlung mit FTC/TAF in Kombination mit EVG/co bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels oder Stopp des Forschungspro-gramms Follow-up: 30 Tage	38 amerikanische Zentren (USA: 37, Puerto Rico: 1) Studienperiode: 04/2012-02/2014 (finaler Studienbericht)	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 CD4-Zellzahl Unerwünschte Ereignisse
Antiretroviral vorbehandelte Patienten						
In Kombination mit EVG/co						
G292-0109	RCT, offen, Phase III, aktiv-kontrolliert, parallel, multizentrisch	Antiretroviral vorbehandelte, virologisch supprimierte HIV-1-	Gesamte Studienpopulation: EVG/COBI/FTC/TAF (n=959)	Screening: 30 Tage Behandlung: Kontrolliert: mindestens	168 Zentren weltweit (Australien: 9, Österreich: 3, Belgien: 2,	Primärer Endpunkt: 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**
		infizierte Erwachsene	SBR (n=477) STB-Stratum: FTC/TAF (n=306) FTC/TDF (n=153)	96 Wochen Offene Behandlung bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels oder Stopp des Forschungspro-gramms <u>Follow-Up:</u> 30 Tage	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) <u>Studienperiode:</u> 03/2013-03/2015 (Woche 48 Studienbericht)	<50 Kopien/mL zu Woche 48 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 96 Veränderung CD4-Zellzahl EQ-5D-3L SF-36 Unerwünschte Ereignisse
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)						
G311-1089	RCT, doppelblind, Phase III, aktiv-kontrolliert, parallel, multizentrisch	Antiretroviral vorbehandelte, virologisch supprimierte HIV-1-infizierte Erwachsene	FTC/TAF (n=334) FTC/TAF (n=334)	<u>Screening:</u> 30 Tage <u>Behandlung:</u> Kontrolliert: mindestens 96 Wochen Offene Behandlung	78 Zentren weltweit (Belgien: 2, Kanada: 4, Frankreich: 5, Italien: 2, UK: 6, USA: 60)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48 <u>Sekundäre</u>

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**
				bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels oder Stopp des Forschungspro-gramms Follow-Up: 30 Tage	Studienperiode: 05/2014-08/2015 (Woche 48 Interimbericht)	Endpunkte: Virologisches Ansprechen mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 96 Veränderung CD4-Zellzahl EQ-5D-3L SF-36 Unerwünschte Ereignisse

/co=Geboostert mit Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, DRV=Darunavir, EQ-5D-3L=EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen, 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, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zbAM

Studie	**FTC/TAF**	**FTC/TDF**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten			
In Kombination mit EVG/co			
G292-0102	150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 10 mg TAF einmal täglich oral als Fixkombination + Placebo	150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 245 mg TDF einmal täglich oral als Fixkombination + Placebo	Screening: 35 Tage Behandlung: 48 Wochen + Zeit bis zur Entblindung (Patienten kamen alle zwölf Wochen zur Visite) Anschließend: Roll-over in offene Studie bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels oder Stopp des Forschungsprogramms oder Follow-Up: 30 Tage
G292-0104	150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 10 mg TAF einmal täglich oral als Fixkombination + Placebo	150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 245 mg TDF einmal täglich oral als Fixkombination + Placebo	Screening: 30 Tage Behandlung: 96 Wochen + Zeit bis zur Entblindung (Patienten kamen alle zwölf Wochen zur Visite) Anschließend: Roll-over in offene Studie bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels oder Stopp des Forschungsprogramms oder Follow-Up: 30 Tage
G292-0111	150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 10 mg TAF einmal täglich oral als Fixkombination + Placebo	150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 245 mg TDF einmal täglich oral als Fixkombination + Placebo	Screening: 30 Tage Behandlung: 96 Wochen + Zeit bis zur Entblindung (Patienten kamen alle zwölf Wochen zur Visite) Anschließend: Roll-over in offene Studie bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels oder Stopp des Forschungsprogramms oder Follow-Up: 30 Tage
In Kombination mit DRV/co			
G299-0102	800 mg DRV, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 10 mg TAF einmal täglich oral als Fixkombination	800 mg DRV, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 245 mg TDF einmal täglich oral als Einzelsubstanzen (DRV und COBI) und als	Screening: 35 Tage Behandlung: 48 Wochen + Zeit bis zur Entblindung (Patienten kamen alle zwölf Wochen zur Visite)

Studie	**FTC/TAF**	**FTC/TDF**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
	+ Placebo	Fixkombination (FTC/TDF) + Placebo	Anschließend: Roll-over in offene Studie bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels oder Stopp des Forschungsprogramms oder Follow-Up: 30 Tage
Antiretroviral vorbehandelte Patienten			
In Kombination mit EVG/co			
G292-0109	Wechsel auf 150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 10 mg TAF einmal täglich oral als Fixkombination	Gesamte Studienpopulation: SBR STB-Stratum: Unveränderte Fortführung von 150 mg EVG, 150 mg COBI, 200 mg FTC, 245 mg TDF einmal täglich oral als Fixkombination	Screening: 30 Tage Behandlung: 96 Wochen Anschließend: Roll-over in offene Studie bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels oder Stopp des Forschungsprogramms oder Follow-Up: 30 Tage <u>Gesamte Studienpopulation:</u> 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)

Studie	**FTC/TAF**	**FTC/TDF**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)			
G311-1089	Wechsel auf 200 mg FTC, 10 mg oder 25 mg TAF einmal täglich oral als Fixkombination (in Kombination mit drittem Partner) + Placebo	SBR 200 mg FTC, 245 mg TDF (in Kombination mit drittem Partner) + Placebo	Screening: 30 Tage Behandlung: 96 Wochen + Zeit bis zur Entblindung (Patienten kamen alle zwölf Wochen zur Visite) Anschließend: Roll-over in offene Studie bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels oder Stopp des Forschungsprogramms oder Follow-Up: 30 Tage Vorbehandlung (Baseline-Regime) mit FTC/TDF

/co=Geboostert mit Cobicistat, ATV=Atazanavir, COBI=Cobicistat, DRV=Darunavir, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, RTV=Ritonavir, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Alter, Geschlecht, Baseline BMI; Safety-Population)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **MW (SD)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Baseline BMI (kg/m^2)** **MW (SD)**
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten				
In Kombination mit EVG/co				
G292-0102				
FTC/TAF	112	35 (11,3)	3,6/96,4	26,0 (4,31)
FTC/TDF	58	37 (10,6)	1,7/98,3	25,5 (4,41)
G292-0104				
FTC/TAF	435	35 (10,0)	16,3/83,7	25,3 (4,88)
FTC/TDF	432	36 (10,5)	13,0/87,0	25,3 (5,32)
G292-0111				
FTC/TAF	431	35 (10,8)	14,4/85,6	25,7 (5,56)
FTC/TDF	435	36 (10,9)	16,3/83,7	25,8 (4,91)
In Kombination mit DRV/co				
G299-0102				
FTC/TAF	103	35 (11,3)	7,8/92,2	26,3 (4,97)
FTC/TDF	50	37 (10,9)	6,0/94,0	26,1 (4,53)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **MW (SD)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Baseline BMI (kg/m^2)** **MW (SD)**
Antiretroviral vorbehandelte Patienten				
In Kombination mit EVG/co				
G292-0109 (STB-Stratum)				
FTC/TAF	306	41 (10,0)	8,5/91,5	26,9 (5,72)
FTC/TDF	153	42 (9,8)	7,8/92,2	27,2 (5,59)
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)				
G311-1089				
FTC/TAF	333	47 (9,9)	14,4/85,6	27,3 (5,54)
FTC/TDF	330	48 (9,7)	16,4/83,6	27,6 (5,76)

/co=Geboostert mit Cobicistat, BMI=Body Mass Index, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Rasse, Safety-Population)

Studie **Gruppe**	**Rasse n (%)**						
	Kaukasisch	**Asiatisch**	**Schwarz bzw. afrikanischer oder afro-amerikanischer Abstammung**	**Indianer/ Ureinwohner Alaskas**	**Hawaiianer/ Pazifik-insulaner**	**Andere**	**Nicht erlaubt zu fragen**
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten							
In Kombination mit EVG/co							
G292-0102							
FTC/TAF	74 (66,1)	3 (2,7)	35 (31,3)	0	k.A.	k.A.	k.A.
FTC/TDF	40 (69,0)	1 (1,7)	16 (27,6)	1 (1,7)	k.A.	k.A.	k.A.
G292-0104							
FTC/TAF	250 (57,5)	76 (17,5)	94 (21,6)	4 (0,9)	1 (0,2)	10 (2,3)	k.A.
FTC/TDF	255 (59,0)	77 (17,8)	81 (18,8)	5 (1,2)	3 (0,7)	11 (2,5)	k.A.
G292-0111							
FTC/TAF	235 (54,5)	15 (3,5)	129 (29,9)	1 (0,2)	4 (0,9)	47 (10,9)	k.A.
FTC/TDF	243 (55,9)	12 (2,8)	132 (30,3)	3 (0,7)	1 (0,2)	44 (10,1)	k.A.
In Kombination mit DRV/co							
G299-0102							
FTC/TAF	62 (60,2)	2 (1,9)	36 (35,0)	k.A.	1 (1,0)	2 (1,9)	k.A.
FTC/TDF	30 (60,0)	1 (2,0)	17 (34,0)	k.A.	1 (2,0)	1 (2,0)	k.A.
Antiretroviral vorbehandelte Patienten							
In Kombination mit EVG/co							
G292-0109 (STB-Stratum)							
FTC/TAF	213 (69,6)	11 (3,6)	62 (20,3)	1 (0,3)	3 (1,0)	16 (5,2)	0
FTC/TDF	106 (69,3)	5 (3,3)	40 (26,1)	0	0	2 (1,3)	0

Studie Gruppe	Rasse n (%)						
	Kaukasisch	**Asiatisch**	**Schwarz bzw. afrikanischer oder afro-amerikanischer Abstammung**	**Indianer/ Ureinwohner Alaskas**	**Hawaiianer/ Pazifik-insulaner**	**Andere**	**Nicht erlaubt zu fragen**
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)							
G311-1089							
FTC/TAF	244 (73,3)	6 (1,8)	69 (20,7)	2 (0,6)	2 (0,6)	9 (2,7)	1 (0,3)
FTC/TDF	253 (76,7)	0	67 (20,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	7 (2,1)	1 (0,3)

/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, k.A.=keine Angaben, n=Anzahl Patienten in der Kategorie, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Baseline HIV-1-RNA; Safety-Population)

Studie **Gruppe**	**Baseline HIV-1-RNA (log_{10} Kopien/mL) MW (SD)**	**Baseline HIV-1-RNA Kopien/mL n (%)**	
		≤100.000	**>100.000**
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten			
In Kombination mit EVG/co			
G292-0102			
FTC/TAF	4,63 (0,572)	93 (83,0)	19 (17,0)
FTC/TDF	4,69 (0,577)	42 (72,4)	16 (27,6)
G292-0104			
FTC/TAF	4,55 (0,682)	331 (76,1)	104 (23,9)
FTC/TDF	4,55 (0,674)	336 (77,8)	96 (22,3)
G292-0111			
FTC/TAF	4,53 (0,647)	339 (78,7)	92 (21,4)
FTC/TDF	4,50 (0,690)	336 (77,2)	99 (22,8)
In Kombination mit DRV/co			
G299-0102			
FTC/TAF	4,70 (0,516)	80 (77,7)	23 (22,3)
FTC/TDF	4,65 (0,514)	43 (86,0)	7 (14,0)
Antiretroviral vorbehandelte Patienten			
In Kombination mit EVG/co			
G292-0109 (STB-Stratum)			
FTC/TAF		Nicht zutreffend	
FTC/TDF			
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)			
G311-1089			
FTC/TAF		Nicht zutreffend	
FTC/TDF			

/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, MW=Mittelwert, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, RNA=Ribonukleinsäure, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Baseline CD4-Zellzahl; Safety-Population)

Studie Gruppe	CD4-Zellzahl zu Baseline (/µL) MW (SD)	CD4-Zellzahl zu Baseline (/µL) n (%)				
		<50	≥50-<200	≥200-<350	≥350-<500	≥500
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten						
In Kombination mit EVG/co						
G292-0102						
FTC/TAF	404 (181,6)	2 (1,8)	12 (10,7)	32 (28,6)	33 (29,5)	33 (29,5)
FTC/TDF	394 (209,6)	1 (1,7)	10 (17,2)	14 (24,1)	17 (29,3)	16 (27,6)
G292-0104						
FTC/TAF	437 (223,7)	10 (2,3)	48 (11,0)	103 (23,7)	122 (28,0)	152 (34,9)
FTC/TDF	426 (212,3)	12 (2,8)	41 (9,5)	111 (25,7)	135 (31,3)	133 (30,8)
G292-0111						
FTC/TAF	414 (206,8)	14 (3,3)	40 (9,3)	115 (26,7)	134 (31,2)	127 (29,5)
FTC/TDF	431 (226,8)	15 (3,4)	49 (11,3)	89 (20,5)	149 (34,3)	133 (30,6)
In Kombination mit DRV/co						
G299-0102						
FTC/TAF	395 (169,3)	1 (1,0)	10 (9,7)	37 (35,9)	27 (26,2)	28 (27,2)
FTC/TDF	464 (261,6)	1 (2,0)	9 (18,0)	8 (16,0)	12 (24,0)	20 (40,0)
Antiretroviral vorbehandelte Patienten						
In Kombination mit EVG/co						
G292-0109 (STB-Stratum)						
FTC/TAF	727 (281,2)	0	2 (0,7)	14 (4,6)	43 (14,1)	247 (80,7)
FTC/TDF	717 (252,9)	0	1 (0,7)	5 (3,3)	20 (13,1)	127 (83,0)
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)						
G311-1089						
FTC/TAF	691 (272,6)	0	5 (1,5)	21 (6,3)	53 (15,9)	254 (76,3)
FTC/TDF	667 (272,3)	0	4 (1,2)	30 (9,1)	58 (17,6)	238 (72,1)

/co=Geboostert mit Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, MW=Mittelwert, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Krankheitsstatus zu Baseline, Baseline eGFR; Safety-Population)

Studie **Gruppe**	**HIV Krankheitsstatus zu Baseline n (%)**			**Baseline $eGFR_{CG}$ (mL/min)** **MW (SD)**
	Asymptomatisch	**Symptomatische HIV-Infektionen**	**AIDS**	
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten				
In Kombination mit EVG/co				
G292-0102				
FTC/TAF	99 (88,4)	9 (8,0)	4 (3,6)	120,4 (30,77)
FTC/TDF	52 (89,7)	5 (8,6)	1 (1,7)	114,8 (23,72)
G292-0104				
FTC/TAF	402 (92,6)	23 (5,3)	9 (2,1)	121,6 (29,49)
FTC/TDF	406 (94,2)	15 (3,5)	10 (2,3)	118,5 (31,71)
G292-0111				
FTC/TAF	378 (88,1)	30 (7,0)	21 (4,9)	120,0 (32,20)
FTC/TDF	396 (91,7)	20 (4,6)	16 (3,7)	118,8 (29,76)
In Kombination mit DRV/co				
G299-0102				
FTC/TAF	93 (90,3)	8 (7,8)	2 (1,9)	119,6 (26,89)
FTC/TDF	44 (88,0)	3 (6,0)	3 (6,0)	115,7 (31,41)
Antiretroviral vorbehandelte Patienten				
In Kombination mit EVG/co				
G292-0109 (STB-Stratum)				
FTC/TAF	k.A.	k.A.	k.A.	108,7 (32,93)
FTC/TDF				108,7 (34,70)
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)				
G311-1089				
FTC/TAF	277 (83,4)	21 (6,3)	34 (10,2)	104,7 (31,07)
FTC/TDF	270 (81,8)	29 (8,8)	31 (9,4)	105,3 (30,22)[a]

[a] N=329

/co=Geboostert mit Cobicistat, AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, DRV=Darunavir, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (Kreatinin-Clearance), EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, k.A.=keine Angaben, MW=Mittelwert, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Patientendisposition, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, FTC/TAF in Kombination mit EVG/co)

Disposition	**G292-0102**		**G292-0104**		**G292-0111**	
	FTC/TAF n (%)	**FTC/TDF n (%)**	**FTC/TAF n (%)**	**FTC/TDF n (%)**	**FTC/TAF n (%)**	**FTC/TDF n (%)**
Randomisiert	113	58	438	434	435	437
Behandlung erhalten	112 (100)	58 (100)	435 (100)	432 (100)	431 (100)	435 (100)
Woche 48 (G292-0104 und G292-0111) bzw. randomisierte Phase[a] (G292-0102) bis zum Datenschnitt 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)
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 Datenschnitt 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)

Disposition	G292-0102		G292-0104		G292-0111	
	FTC/TAF n (%)	FTC/TDF n (%)	FTC/TAF n (%)	FTC/TDF n (%)	FTC/TAF n (%)	FTC/TDF n (%)
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
Woche 96 bis zum Datenschnitt 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 Datenschnitt 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	
	FTC/TAF n (%)	FTC/TDF n (%)	FTC/TAF n (%)	FTC/TDF n (%)	FTC/TAF n (%)	FTC/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

FTC=Emtricitabin, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Patientendisposition, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, FTC/TAF in Kombination mit DRV/co)

Studie	**G299-0102**	
Disposition	**FTC/TAF**	**FTC/TDF**
	n (%)	**n (%)**
Randomisiert	103	50
Behandlung erhalten	103 (100)	50 (100)
Bis zum finalen Datenschnitt in Behandlung verblieben	84 (81,6)	42 (84,0)
Behandlung vorzeitig abgebrochen	19 (18,4)	8 (16,0)
Gründe für vorzeitigen Abbruch		
Unerwünschtes Ereignis	1 (1,0)	2 (4,0)
Tod	0	0
Schwangerschaft	0	0
Fehlende Wirksamkeit	0	0
Entscheidung des Prüfarztes	2 (1,9)	0
Einverständnis zurückgezogen	4 (3,9)	2 (4,0)
Lost-to-follow-up	10 (9,7)	4 (8,0)
Non-Compliance	2 (1,9)	0
Protokollverletzung	0	0
Studie durch Sponsor abgebrochen	0	0
Bis zum finalen Datenschnitt in Studie verblieben	83 (80,6)	42 (84,0)
Studie vorzeitig abgebrochen	20 (19,4)	8 (16,0)
Gründe für vorzeitigen Abbruch		
Unerwünschtes Ereignis	0	1 (2,0)
Tod	0	0
Schwangerschaft	0	0
Fehlende Wirksamkeit	0	0
Entscheidung des Prüfarztes	2 (1,9)	1 (2,0)
Einverständnis zurückgezogen	4 (3,9)	2 (4,0)
Lost-to-follow-up	12 (11,7)	4 (8,0)
Non-Compliance	2 (1,9)	0
Protokollverletzung	0	0
Studie durch Sponsor abgebrochen	0	0

FTC=Emtricitabin, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zbAM (Patientendisposition, antiretroviral vorbehandelte Patienten, FTC/TAF in Kombination mit EVG/co bzw. mit unterschiedlichen dritten Partnern [unverändert, wirkstoffgleich über beide Arme])

Studie **Disposition**	**G292-0109** (STB-Stratum)		**G311-1089**	
	FTC/TAF **n (%)**	**FTC/TDF** **n (%)**	**FTC/TAF** **n (%)**	**FTC/TDF** **n (%)**
Randomisiert	307	153	334	334
Behandlung erhalten	306 (100)	153 (100)	333 (100)	330 (100)
Woche 48 bis zum Datenschnitt in Behandlung abgeschlossen	298 (97,4)	147 (96,1)	312 (93,7)	309 (93,6)
Behandlung vorzeitig abgebrochen	7 (2,3)	6 (3,9)	21 (6,3)	21 (6,4)
Gründe für vorzeitigen Abbruch				
Unerwünschtes Ereignis	0	2 (1,3)	7 (2,1)	3 (0,9)
Tod	0	0	0	0
Schwangerschaft	0	0	1 (0,3)	0
Fehlende Wirksamkeit	0	0	0	0
Entscheidung des Prüfarztes	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)
Einverständnis zurückgezogen	3 (1,0)	2 (1,3)	10 (3,0)	10 (3,0)
Lost-to-follow-up	2 (0,7)	2 (1,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
Non-Compliance	0	0	1 (0,3)	2 (0,6)
Protokollverletzung	0	0	0	4 (1,2)
Studie durch Sponsor abgebrochen	0	0	0	0
Woche 48 bis zum Datenschnitt in Studie abgeschlossen	298 (97,4)	149 (97,4)	315 (94,6)	316 (95,8)
Studie vorzeitig abgebrochen	7 (2,3)	4 (2,6)	18 (5,4)	14 (4,2)
Gründe für vorzeitigen Abbruch				
Unerwünschtes Ereignis	0	0	4 (1,2)	0
Tod	2 (0,7)	0	0	0
Schwangerschaft	0	0	0	0
Fehlende Wirksamkeit	0	0	0	0
Entscheidung des Prüfarztes	0	0	1 (0,3)	0
Einverständnis zurückgezogen	3 (1,0)	2 (1,3)	10 (3,0)	10 (3,0)
Lost-to-follow-up	2 (0,7)	2 (1,3)	2 (0,6)	1 (0,3)
Non-Compliance	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)
Protokollverletzung	0	0	0	2 (0,6)
Studie durch Sponsor abgebrochen	0	0	0	0

FTC=Emtricitabin, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, 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.

Studiendesign - Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Die Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111 wurden in einem randomisierten, doppelblinden und aktiv-kontrollierten Parallelgruppendesign durchgeführt. In allen Studien wurden die Patienten entweder mit FTC/TAF (200 mg/10 mg) oder mit FTC/TDF (200 mg/245 mg), jeweils in Kombination mit EVG/co (150 mg/150 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 zwölf Wochen zur Visite erscheinen mussten. Danach hatten die Patienten die Möglichkeit eines Roll-overs in eine offene Studie, in der sie mit FTC/TAF in Kombination mit EVG/co 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 mindestens 96 Wochen lang in einem doppelblinden Design behandelt. Danach hatten die Patienten die Möglichkeit des Roll-overs in eine offene Studie, um 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.

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 interaktives Sprach-/ Webdialogsystem (IVRS/IWRS) zur Randomisierung verwendet.

Die Randomisierung in Studie G292-0102 wurde in einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 auf die Arme FTC/TAF und 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.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Die Studie G299-0102 wurde in einem randomisierten doppelblinden und aktiv-kontrollierten Parallelgruppendesign durchgeführt. Die Patienten wurden entweder mit FTC/TAF (200 mg/10 mg) oder mit FTC/TDF (200 mg/245 mg), jeweils in Kombination mit DRV/co (800 mg + 150 mg), behandelt.

Nach einer 35-tägigen Screening-Phase wurden die Patienten mindestens 48 Wochen lang in einem doppelblinden Design behandelt. Danach hatten die Patienten die Möglichkeit des Roll-overs in eine offene Studie, um mit EVG/COBI/FTC/TAF 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.

Diese Studie war multizentrisch und wurde hauptsächlich in den USA durchgeführt.

Die Studie wurde in einem doppel-dummy Design durchgeführt und es wurde ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet.

Die Randomisierung wurde in einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 auf die Arme FTC/TAF und FTC/TDF, stratifiziert nach Screening-Viruslast (≤/>100.000 Kopien/mL) und Rasse (schwarz, nicht-schwarz), durchgeführt und es wurde eine Blocklänge von sechs verwendet.

Studiendesign - Antiretroviral vorbehandelte Patienten

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109

Die Studie G292-0109 wurde in einem randomisierten, offenen und aktiv-kontrollierten 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/co, EFV, Atazanavir [ATV]/co oder ATV/r, im Studienbericht: FTC/TDF+3rd agent), verblieben. Alle Patienten waren virologisch supprimierte, HIV-1-infizierte Erwachsene, die zuvor in verschiedenen klinischen Studien von Gilead mit einem der folgenden Regime behandelt wurde:

- EVG/COBI/FTC/TDF (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg
- EFV/FTC/TDF (600 mg/200 mg/245 mg)
- ATV/co+FTC/TDF (300 mg + 150 mg + 200 mg/245 mg)
- ATV/r+FTC/TDF (300 mg + 100 mg + 200 mg/245 mg)

Nach einer 30-tägigen Screening-Phase traten die Patienten in eine mindestens 96-wöchige offene und kontrollierte Behandlungsphase ein. Danach hatten die Patienten die Möglichkeit des Roll-overs in eine offene Studie, um 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, Schweiz, Thailand, UK, Puerto Rico und USA.

Die Patienten wurden durch das IVRS/IWRS im Zuteilungsverhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Dabei wurde nach vorherigem Behandlungsregime (EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF oder ATV/co+FTC/TDF bzw. ATV/r+FTC/TDF) stratifiziert; hier vorgelegt werden die Daten aus dem STB-Stratum.

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Die Studie G311-1089 wurde in einem randomisierten, doppelblinden und aktiv-kontrollierten Parallelgruppendesign durchgeführt. Die Patienten wurden im FTC/TAF+dritter Partner entweder mit FTC/TAF (200 mg/10 mg) bei geboosterten dritten Partnern oder FTC/TAF (200 mg/25 mg) bei ungeboosterten dritten Partnern behandelt, oder sind auf ihrem bisherigen Regime, bestehend aus FTC/TDF (200 mg/245 mg)+dritter Partner verblieben. Der dritte Partner (ATV/r, DRV/r, Lopinavir [LPV]/r, DTG, EFV, Maraviroc [MVC], Nevirapin [NVP], Raltegravir [RAL] oder RPV, im Studienbericht: 3rd agent) blieb dabei jeweils unverändert.

Nach einer 30-tägigen Screening-Phase wurden die Patienten mindestens 96 Wochen lang in einem doppelblinden Design behandelt. Danach hatten die Patienten die Möglichkeit des Roll-overs in eine offene Studie, um mit 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 multizentrisch und wurde hauptsächlich in den USA durchgeführt.

Die Studie wurde in einem doppel-dummy Design durchgeführt und es wurde ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet.

Die Randomisierung wurde in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 auf die Arme FTC/TAF und FTC/TDF, stratifiziert nach dem dritten Partner (ATV/r oder LPV/r oder DRV/r, Andere), durchgeführt und es wurde eine Blocklänge von vier verwendet.

Studienpopulation - Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

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) [135-137] 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.

Die eingesetzte Fixkombination EVG/COBI/FTC/TDF sowie der pharmakokinetische Booster COBI sind bei nicht-vorbehandelten Patienten ab einer $eGFR_{CG}$ ≥70 mL/min zugelassen [138, 139]. 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% (FTC/TAF vs. 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[17]: 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 der 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 darstellt 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.

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 4-14). Hier sind sowohl die Studien untereinander als auch die Behandlungsarme der einzelnen Studien balanciert.

[17] 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 [139].

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 4-15). Auch hier sind die Studien untereinander balanciert.

Die Baseline-Viruslast lag in Studie G292-0102 zu Baseline bei 4,63 bzw. 4,69 $\log_{10}$ Kopien/mL im FTC/TAF- bzw. 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 4-16).

Die mittlere CD4-Zellzahl zu Baseline lag in Studie G292-0102 bei 404 bzw. 394 Zellen/µL im FTC/TAF- bzw. 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 4-17).

Zu Baseline wies der Großteil der Patienten einen asymptomatischen Krankheitsstatus auf; die Anteile lagen zwischen 88,1% im FTC/TAF-Arm der Studie G292-0111 und 94,2% im 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 FTC/TAF- bzw. 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 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 4-18).

Lediglich 6,3% der Patienten im FTC/TAF-Arm und 8,6% der Patienten im FTC/TDF-Arm der Studie G292-0102 brachen die Behandlung vor dem Datenschnitt ab. Der häufigste Grund dafür waren unerwünschte Ereignisse und Lost-to-follow-up. In Studie G292-0104 brachen 5,1% der FTC/TAF-Patienten und 7,4% der FTC/TDF-Patienten die Behandlung vor dem

Datenschnitt zu Woche 48 vorzeitig ab. Zum Datenschnitt zu Woche 96 lag der Anteil der Patienten bei 8,3% im FTC/TAF-Arm und bei 11,6% im 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 FTC/TAF- bzw. FTC/TDF-Patienten die Behandlung vor dem Datenschnitt zu Woche 48 vorzeitig ab. Zum Datenschnitt zu Woche 96 lag der Anteil der Patienten bei 13,0% im FTC/TAF-Arm und bei 15,4% im FTC/TDF-Arm. 4,5% bzw. 8,6% der FTC/TAF- bzw. FTC/TDF-Patienten brachen die Studie G292-0102 vor dem Datenschnitt 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 Datenschnitt zu Woche 96 brachen 7,8% bzw. 10,2% der FTC/TAF- bzw. 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 4-19).

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 FTC/TAF und 58 Patienten auf eine Behandlung mit FTC/TDF randomisiert. In Studie G292-0104 wurden 438 bzw. 434 Patienten auf eine Behandlung mit FTC/TAF bzw. FTC/TDF randomisiert und in Studie G292-0111 wurden 435 bzw. 437 Patienten auf eine Behandlung mit FTC/TAF bzw. FTC/TDF randomisiert. Für Wirksamkeitsendpunkte wurde in allen drei Studien das Full-Analysis-Set (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 FTC/TAF- und FTC/TDF-Arm in das FAS eingeschlossen. In Studie G292-0104 bildeten 435 und 432 FTC/TAF- bzw. FTC/TDF-Patienten das FAS und in Studie G292-0111 waren dies 431 und 435 Patienten. 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. 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.

In Studie G292-0102 wurden die Patienten gemäß Protokoll bis nach Woche 48 doppelblind behandelt und die Ergebnisse zur Sicherheit wurden bis zum Ende der doppelblinden 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 G292-0102, G292-0104 und G292-0111 zu Woche 48 basieren auf dem Datenschnitt zu Woche 48 und die Ergebnisse zu Woche 96 basieren auf dem Datenschnitt zu Woche 96. Abweichungen hiervon werden in den Tabellen separat

gekennzeichnet. Subgruppenanalysen werden – sofern nicht anders gekennzeichnet – basierend auf dem gleichen Datenschnitt wie in der Gesamtpopulation durchgeführt.

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.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Wie beschrieben, ist die Studie G299-0102 nicht nutzenbewertungsrelevant, weil der Kombinationspartner DRV/co keinen Vergleich gemäß der vom G-BA festgelegten zVT erlaubt; entsprechend wird die Studie nicht für die Nutzenableitung herangezogen. Dennoch wird die Studie G299-0102 mit dem Dossier vollumfänglich vorgelegt, um den Einfluss des dritten Partners auf mögliche Behandlungsunterschiede zwischen FTC/TAF und FTC/TDF zu untersuchen. Dazu werden für einige Endpunkte Interaktionstests durchgeführt, die im jeweiligen Endpunktkapitel dargestellt werden. Zudem ist die Studie nach Auffassung des pU methodisch grundsätzlich geeignet, um den Zusatznutzen des zbAM zu bewerten und wird auch aus Gründen der Vollständigkeit vollumfänglich berichtet.

In die Studie G299-0102 wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die eine Infektion mit HIV-1 aufwiesen und antiretroviral nicht-vorbehandelt waren. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings eine Viruslast ≥5.000 Kopien/mL und eine adäquate Nierenfunktion, definiert durch $eGFR_{CG}$ ≥70 mL/min, aufweisen. Eine Genotypisierung zum Screening musste Sensitivität gegenüber DRV, TDF und FTC zeigen. Außerdem war jegliche antiretrovirale Vorbehandlung ausgeschlossen.

Wichtige Ausschlusskriterien waren unter anderem eine neue AIDS-definierende Erkrankung innerhalb 30 Tagen vor dem Screening, eine Schwangerschaft, schwere Infektionen oder die Einnahme von Medikamenten, die nicht zusammen mit den in der Studie verabreichten Substanzen eingenommen werden sollten.

Die Patienten im FTC/TAF-Arm waren im Mittel 35 Jahre alt. Die Patienten im FTC/TDF-Arm waren im Mittel 37 Jahre alt. Es wurden, wie in allen HIV-Studien, deutlich mehr Männer in die Studie eingeschlossen (FTC/TAF vs. FTC/TDF: 92,2% vs. 94,0%), was die höhere Prävalenz der HIV-1-Infektion unter Männern in Deutschland/Europa und den USA widerspiegelt. Der Baseline-BMI lag im FTC/TAF-Arm im Mittel bei 26,3 kg/m^2 und im FTC/TDF-Arm bei 26,1 kg/m^2 (siehe Tabelle 4-14).

Der Großteil der Patienten in der Studie war kaukasischer Herkunft (FTC/TAF vs. FTC/TDF: 60,2% vs. 60,0%). Schwarze Patienten bzw. Patienten afrikanischer Abstammung bildeten mit 35,0% der Patienten im FTC/TAF-Arm und 34,0% im FTC/TDF-Arm die zweitgrößte Gruppe. Die übrigen Patienten waren asiatischer, hawaiianischer oder anderer Herkunft (siehe Tabelle 4-15).

Die Baseline HIV-1-RNA-Viruslast lag bei den meisten Patienten unter 100.000 Kopien/mL (FTC/TAF vs. FTC/TDF: 77,7% vs. 86,0%). Die mittlere CD4-Zellzahl zu Baseline lag im FTC/TAF-Arm bei 395 Zellen/µL und bei 464 Zellen/µL im FTC/TDF-Arm. 27,2% der

Patienten im FTC/TAF-Arm und 40,0% der Patienten im FTC/TDF-Arm wiesen eine CD4-Zellzahl von über 500 Zellen/µL zu Baseline auf. Eine CD4-Zellzahl zu Baseline zwischen 350 Zellen/µL und 500 Zellen/µL wiesen 26,2% der Patienten im FTC/TAF-Arm und 24,0% der Patienten im FTC/TDF-Arm auf. In der Gruppe 200 bis <350 Zellen/µL lagen die Anteile bei 35,9% im FTC/TAF-Arm und 16,0% im FTC/TDF-Arm. Ein Anteil von 9,7% im FTC/TAF-Arm und 18,0% im FTC/TDF-Arm wiesen einen Anteil von 50 bis <200 Zellen/µL auf. Eine CD4-Zellzahl von unter 50 Zellen/ µL wies im FTC/TAF-Arm 1% und im FTC/TDF-Arm 2% auf (siehe Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17).

Der Großteil der Patienten wies zu Baseline einen asymptomatischen Krankheitsstatus auf. Die $eGFR_{CG}$ lag in der Studie G299-0102 zu Baseline im Mittel bei 119,6 mL/min im FTC/TAF-Arm und bei 115,7 mL/min im FTC/TDF-Arm (siehe Tabelle 4-18).

In der Studie G299-0102 erhielten 103 Patienten FTC/TAF und 50 Patienten FTC/TDF. Von diesen Patienten verblieben 81,6% der Patienten im FTC/TAF-Arm und 84,0% der Patienten im FTC/TDF-Arm bis zum Datenschnitt in Behandlung. Außerdem verblieben 80,6% der Patienten im FTC/TAF-Arm und 84,0% der Patienten im FTC/TDF-Arm bis zum Datenschnitt in der Studie. Hauptabbruchgründe der Behandlung bzw. der Studie waren Einverständnis zurückgezogen, unerwünschte Ereignisse, Lost-to-follow-up, Non-Compliance und Entscheidung des Prüfarztes (siehe Tabelle 4-20).

Es wurden 103 Patienten auf FTC/TAF und 50 Patienten auf FTC/TDF randomisiert. Alle randomisierten Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienbehandlung und bildeten das FAS (primäres Analyse-Set für Wirksamkeitsendpunkte). In der Analyse wurden sie gemäß 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 primäre Analyse-Set für Sicherheitsendpunkte war die Safety-Population, die ebenfalls aus allen randomisierten Patienten bestand, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Hier wurden die Patienten entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienbehandlung berücksichtigt.

Für Studie G299-0102 werden Daten zum finalen Datenschnitt dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patienten die Studie abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen. Für stetige und auch für manche binären Endpunkte liegen Ergebnisse zu mehreren Zeitpunkten vor. Sofern nicht anders gekennzeichnet, beziehen sich die hier präsentierten Ergebnisse auf Woche 48. Ergebnisse zur Sicherheit gemäß MedDRA-Kodierung werden für den gesamten Studienzeitraum dargestellt.

Studienpopulation - Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Für die Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion hat der G-BA im Beratungsgespräch zu FTC/TAF 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 [6].

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 bzw. 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“ [20].

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 Langzeit-Nebenwirkungen als relevante Gründe für eine Therapieumstellung [140]. Gemäß aktueller Deutsch-Österreichischer Leitlinien können „Änderungen der Therapie durch Versagen, Nebenwirkungen, Adhärenzprobleme, eingetretene oder geplante Schwangerschaft, Begleittherapien oder potentielle Interaktionen notwendig werden“ [10].

Hinsichtlich einer Therapievereinfachung mittels Reduktion der Tablettenzahl im Hinblick auf den Zusatznutzen eines Single-Tablet-Regime (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)“ [141]. 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 [4, 5, 142, 143] 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 NVP, das zweimal täglich einzunehmen ist, anstelle der retardierten NVP-Formulierung, die die einmal tägliche Gabe ermöglicht). Tablettenzahl und Dosisfrequenz werden demzufolge als nachrangig und entsprechend als nicht 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 STR-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 DTG (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 [4].

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.

Darüber hinaus ist bei einer Studie, in der im Vergleichsarm die Fortführung der bestehenden Therapie gefordert ist, grundsätzlich sicher davon auszugehen, dass die eingeschlossenen Patienten keine medizinisch relevante Umstellungsindikation aufweisen, da diese Patienten von ihren Behandlern keinesfalls in eine solche Studie eingeschlossen werden würden – dies wäre sowohl medizinisch fragwürdig als auch ethisch nicht vertretbar.

Des Weiteren ist auch in der Population der vorbehandelten Patienten, in der FTC/TAF mit einer individuellen antiretroviralen Therapie verglichen wird, die Wirkstoffgleichheit des jeweiligen Kombinationspartners in beiden Armen methodisch relevant, um einen Einfluss des Kombinationspartners auf die Bewertung des eigentlichen zbAM, das nur einen Teil der antiretroviralen Therapie darstellt, auszuschließen.

In Kombination mit EVG/co– Studie G292-0109 (STB-Stratum)

In Studie G292-0109 wird die Umstellung auf EVG/COBI/FTC/TAF verglichen mit der unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie; diese bestand aus FTC/TDF in Kombination mit EFV, EVG/co oder ATV/co bzw. ATV/r. In der Studienpopulation der Studie G292-0109 verglichen wurde somit eine Therapie aus FTC/TAF in Kombination mit EVG/co mit FTC/TDF in Kombination mit EFV, EVG/co oder ATV/co bzw. ATV/r.

Das zbAM ist allerdings nur der NRTI-Backbone FTC/TAF und nicht das antiretrovirale Regime bestehend aus FTC/TAF und EVG/co; die Berücksichtigung der gesamten Studienpopulation würde aufgrund der Wirkstoffungleichheit der dritten Partner in beiden Armen jedoch dazu führen, dass nicht das zbAM bewertet werden würde, sondern die Kombination aus FTC/TAF und EVG/co. Eine methodisch korrekte Bewertung des NRTI-

Backbones FTC/TAF mit einer individuellen antiretroviralen Therapie ist entsprechend nur möglich, wenn der mit FTC/TAF gegebene dritte Partner in Prüf- und Vergleichsarm identisch ist – dies ist im STB-Stratum der Studie G292-0109 gegeben, in dem Patienten von EVG/COBI/FTC/TDF auf EVG/COBI/FTC/TAF umgestellt wurden oder auf ihrem bisherigen Regime verblieben. In diesem Stratum wird also der NRTI-Backbone FTC/TAF mit FTC/TDF im Rahmen einer individuellen antiretroviralen Therapie verglichen – jeweils in Kombination mit einem in beiden Armen wirkstoffgleichen dritten Partner.

Entsprechend wird für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens des NRTI-Backbones FTC/TAF ausschließlich das STB-Stratum herangezogen, das im Folgenden beschrieben wird.

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[18] 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.

Die Patienten im FTC/TAF- und FTC/TDF-Arm waren im Mittel 41, respektive 42 Jahre alt. Es wurden, wie in allen HIV-Studien, deutlich mehr Männer in die Studie eingeschlossen (FTC/TAF vs. FTC/TDF: 91,5% vs. 92,2%), was die höhere Prävalenz der HIV-1-Infektion unter Männern in Deutschland/ Europa und den USA widerspiegelt. Der Baseline-BMI lag in der FTC/TAF-Gruppe im STB-Stratum der Studie G292-0109 im Mittel bei 26,9 kg/m^2 und in der FTC/TDF-Gruppe bei 27,2 kg/m^2 (siehe Tabelle 4-14).

Der Großteil der Patienten in der Studie war kaukasischer Herkunft (FTC/TAF vs. FTC/TDF: 69,6% vs. 69,3%). Mit 20,3% der Patienten im FTC/TAF-Arm und 26,1% im FTC/TDF-Arm bildeten schwarze Patienten bzw. Patienten afrikanischer Abstammung die zweitgrößte Gruppe. Die übrigen Patienten waren asiatischer, hawaiianischer oder anderer Herkunft (siehe Tabelle 4-15).

Die mittlere CD4-Zellzahl zu Baseline lag im FTC/TAF-Arm bei 727 Zellen/µL und bei 717 Zellen/µL im FTC/TDF-Arm. Bei dem Großteil der Patienten lag die CD4-Zellzahl zu Baseline über 500 Zellen/µL (FTC/TAF vs. FTC/TDF: 80,7% vs. 83,0%). 14,1% im FTC/TAF-Arm wiesen eine CD4-Zellzahl zu Baseline zwischen 350 Zellen/µL und 500 Zellen/µL auf und im FTC/TDF-Arm 13,1%. In der Gruppe 200 bis <350 Zellen/µL lagen die Anteile bei 4,6% im FTC/TAF-Arm und 3,3% im FTC/TDF-Arm. Ein kleiner

[18] 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.

Anteil der Patienten wies eine CD4-Zellzahl zu Baseline zwischen 50 bis <200 Zellen/µL auf (FTC/TAF vs. FTC/TDF: 0,7% vs. 0,7%). In beiden Behandlungsarmen wies keiner der Patienten zu Baseline eine CD4-Zellzahl <50 Zellen/µL auf (siehe Tabelle 4-17).

Die $eGFR_{CG}$ lag im STB-Stratum der Studie G292-0109 zu Baseline im Mittel bei 108,7 mL/min – dies sowohl im FTC/TAF-Arm als auch im FTC/TDF-Arm (siehe Tabelle 4-18).

Insgesamt sind die Behandlungsarme ausgeglichen.

Im STB-Stratum der Studie G292-0109 erhielten 306 Patienten FTC/TAF und 153 Patienten verblieben unverändert auf ihrer ursprünglichen Therapie mit FTC/TDF; der Kombinationspartner war jeweils EVG/co. Von diesen Patienten verblieben 97,4% der Patienten im FTC/TAF-Arm und 96,1% der Patienten im FTC/TDF-Arm bis zum Datenschnitt in Behandlung. Außerdem verblieben jeweils 97,4% der Patienten im FTC/TAF-Arm und im FTC/TDF-Arm bis zum Datenschnitt in der Studie. Hauptabbruchgründe der Behandlung bzw. der Studie waren unerwünschte Ereignisse, Einverständnis zurückgezogen und Lost-to-follow-up (siehe Tabelle 4-21).

307 Patienten wurden auf einen Wechsel zu FTC/TAF und 153 Patienten auf FTC/TDF randomisiert. 306 bzw. 153 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienbehandlung und bildeten das FAS (primäres Analyse-Set für Wirksamkeitsendpunkte). In der Analyse wurden sie gemäß 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 primäre Analyse-Set für Sicherheitsendpunkte war die Safety-Population, die ebenfalls aus allen randomisierten Patienten bestand, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Hier wurden die Patienten entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienbehandlung berücksichtigt.

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 zVT in Studie G292-0109 (STB-Stratum)

In Studie G292-0109 wurden Patienten auf FTC/TAF oder auf die unveränderte Fortführung der bisherigen Therapie (bestehend aus FTC/TDF in Kombination mit EFV, EVG/co oder ATV/co bzw. ATV/r) randomisiert. Nutzenbewertungsrelevant für das zbAM FTC/TAF ist jedoch nur das STB-Stratum, auf das sich die folgende Ausführung beschränkt.

Wie im Beratungsgespräch zu EVG/COBI/FTC/TAF beschrieben, kann die zVT 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 [20].

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 das STB-Stratum 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: 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:

   - Für die erfolgreiche Durchführung eines aussagekräftigen Resistenztests ist, wie auch vom G-BA festgestellt [34], eine nachweisbare Viruslast im Plasma [13, 144] 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" [145].

   - Der Nachweis darüber, dass bei den Patienten im STB-Stratum keine Resistenzen gegen EVG (INI), FTC und TAF vorliegen, ist zweifelsfrei aus der therapeutischen Vorgeschichte der Patienten abzuleiten: Die Patienten des STB-Stratums waren vor Einschluss in die Studie G292-0109 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 [146]
     - GS-US-236-0102 (Phase III) zum Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF und EFV/FTC/TDF bei nicht-vorbehandelten Patienten [147]
     - GS-US-236-0103 (Phase III) zum Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF und ATV/r+FTC/TDF bei nicht-vorbehandelten Patienten [148]

Die Medikation in allen Ausgangsstudien bestand somit aus FTC/TDF in Kombination mit EVG/co 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-236-0104 […], all of which enrolled ART-naïve subjects“ [145].

Da die Resistenzprofile von TDF und TAF hinsichtlich der Art ihrer Resistenz-assoziierten Mutationen identisch sind[19], bedeutet der Ausschluss von TDF-assoziierten Resistenzen gleichzeitig den Ausschluss von TAF-Resistenzen [135-137], 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“ [145].

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 RAL und DTG vor: EVG und RAL sind kreuzresistent, Viren mit Resistenz-assoziierten Mutationen gegen DTG würden auch zu einer Resistenz gegen EVG führen [149, 150]. Die Patienten mit ATV/co- bzw. ATV/r oder EFV-basierten Regimen hatten ebenfalls nachweislich nie EVG erhalten, und Primärresistenzen gegen INI sind komplett zu vernachlässigen.

[19] 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.

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.

Zusammengefasst waren alle in die Studie G292-0109 eingeschlossenen Patienten 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.

2. Verträglichkeitsbedingte oder sicherheitsrelevante Aspekte: Zum maßgeblichen Zeitpunkt des Screenings (Überprüfung der Eignung für die Studie) lag bei keinem Patienten ein Hinweis auf eine nebenwirkungsbedingte oder sicherheitsrelevante Umstellungsindikation vor. 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“ [139]. 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 STB-Stratums (5,7%), 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 über mehr als zwei Jahre mit einer unveränderten antiretroviralen Therapie vorbehandelt. Wichtig ist in diesem Kontext auch, dass die Patienten als Studienpatienten regelmäßig monitoriert und engmaschig betreut wurden, so dass 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 kann für deutlich über 80% der Patienten im FTC/TDF-Arm davon ausgegangen werden, dass sie zulassungskonform behandelt werden und keine Umstellungsindikation aufweisen.

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

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme): Studie G311-1089

In Studie G311-1089 wird die Umstellung auf FTC/TAF verglichen mit der unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie mit FTC/TDF. Kombiniert wurde jeweils mit einem der folgenden dritten Partner: ATV/r, LPV/r, DRV/r, EFV, RPV, NVP, RAL, DTG oder MVC; da der dritte Partner unverändert blieb und in beiden Armen die gleichen Wirkstoffe gleich verteilt eingesetzt wurden, wird in der Studie FTC/TAF mit FTC/TDF direkt verglichen.

Entsprechend wird für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens des NRTI-Backbones FTC/TAF die gesamte Studienpopulation herangezogen, die im Folgenden beschrieben wird:

In die Studie G311-1089 wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die eine Infektion mit HIV-1 aufwiesen und antiretroviral mit FTC/TDF in Kombination mit einem der folgenden dritten Partner vorbehandelt waren: ATV/r, LPV/r, DRV/r, EFV, RPV, NVP, RAL, DTG oder MVC; die Studie war nach Kombinationspartner stratifiziert (PI-haltige vs. non-PI-haltige Regime). Die Patienten mussten über mindestens sechs konsekutive Monate vor Screening und zum Zeitpunkt des Screenings virologisch supprimiert (HIV-1-RNA <50 Kopien/mL) sein; nach Vorliegen einer bestätigten Viruslast unter der Nachweisgrenze durfte die Viruslast im Jahr vor Studienbeginn nicht zweimal nachweisbar (>50 Kopien/mL) sein. Die Patienten mussten außerdem eine $eGFR_{CG}$ $\geq$50 mL/min[20] 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.

Die Patienten im FTC/TAF- und FTC/TDF-Arm waren im Mittel 47, respektive 48 Jahre alt. Wie in allen HIV-Studien wurden auch in die Studie G311-1089 deutlich mehr Männer in die Studie eingeschlossen (FTC/TAF vs. FTC/TDF: 85,6% vs. 83,6%), was die höhere Prävalenz der HIV-1-Infektion unter Männern in Deutschland/ Europa und den USA widerspiegelt. Der

[20] Dieses Einschlusskriterium ist ausschließlich für EVG/COBI/FTC/TDF relevant, das in dieser Studie nicht gegeben wurde, und wird hier nur aufgrund der Vollständigkeit und Klärung mit dargestellt [139].

Baseline-BMI lag im FTC/TAF-Arm im Mittel bei 27,3 kg/m^2 und im FTC/TDF-Arm bei 27,6 kg/m^2 (siehe Tabelle 4-14).

Der Großteil der Patienten in der Studie war kaukasischer Herkunft (FTC/TAF vs. FTC/TDF: 73,3% vs. 76,7%). Schwarze Patienten bzw. Patienten afrikanischer Abstammung bildeten mit 20,7% der Patienten im FTC/TAF-Arm und 20,3% im FTC/TDF-Arm die zweitgrößte Gruppe. Die übrigen Patienten waren asiatischer, hawaiianischer oder anderer Herkunft (siehe Tabelle 4-15).

Die mittlere CD4-Zellzahl zu Baseline lag im FTC/TAF-Arm bei 691 Zellen/µL und bei 667 Zellen/µL im FTC/TDF-Arm. Bei dem Großteil der Patienten lag die CD4-Zellzahl zu Baseline über 500 Zellen/µL (FTC/TAF vs. FTC/TDF: 76,3% vs. 72,1%). Eine CD4-Zellzahl zu Baseline zwischen 350 Zellen/µL und 500 Zellen/µL wiesen 15,9% der Patienten im FTC/TAF-Arm und 17,6% der Patienten im FTC/TDF-Arm auf. In der Gruppe 200 bis <350 Zellen/µL lagen die Anteile bei 6,3% im FTC/TAF-Arm und 9,1% im FTC/TDF-Arm. Ein kleiner Anteil der Patienten wies eine CD4-Zellzahl zu Baseline zwischen 50 bis <200 Zellen/µL auf (FTC/TAF vs. FTC/TDF: 1,5% vs. 1,2%). In beiden Behandlungsarmen wies keiner der Patienten zu Baseline eine CD4-Zellzahl <50 Zellen/µL auf (siehe Tabelle 4-17).

Der Großteil der Patienten wies zu Baseline einen asymptomatischen Krankheitsstatus auf. Die $eGFR_{CG}$ lag in der Studie G311-1089 zu Baseline im Mittel bei 104,7 mL/min im FTC/TAF-Arm und bei 105,3 mL/min im FTC/TDF-Arm (siehe Tabelle 4-18).

Insgesamt sind die Behandlungsarme ausgeglichen.

In der Studie G311-1089 erhielten 333 Patienten FTC/TAF und 330 Patienten FTC/TDF. Von diesen Patienten verblieben 93,7% der Patienten im FTC/TAF-Arm und 93,6% der Patienten im FTC/TDF-Arm bis zum Datenschnitt zu Woche 48 in Behandlung. Außerdem verblieben 94,6% der Patienten im FTC/TAF-Arm und 95,8% der Patienten im FTC/TDF-Arm bis zum Datenschnitt in der Studie. Hauptabbruchgründe der Behandlung bzw. der Studie waren Einverständnis zurückgezogen, unerwünschte Ereignisse und Protokollverletzungen (siehe Tabelle 4-21).

Es wurden jeweils 334 Patienten auf FTC/TAF bzw. FTC/TDF randomisiert. 333 im FTC/TAF-Arm und 330 Patienten im FTC/TDF-Arm erhielten mindestens eine Dosis der Studienbehandlung und bildeten das FAS (primäres Analyse-Set für Wirksamkeitsendpunkte). In der Analyse wurden sie gemäß 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 primäre Analyse-Set für Sicherheitsendpunkte war die Safety-Population, die ebenfalls aus allen randomisierten Patienten bestand, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Hier wurden die Patienten entsprechend der tatsächlich erhaltener Studienbehandlung berücksichtigt.

Für Studie G311-1089 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 in Studie G311-1089

Für Studie G311-1089 gelten für die zVT die gleichen, weiter oben ausführlich beschriebenen Überlegungen wie für Studien im Vergleich zur unveränderten Fortführung der Therapie allgemein.

In Studie G311-1089 wurden Patienten, die bisher unter einem stabilen Regime virologisch supprimiert waren, auf den Wechsel ihres Backbones zu FTC/TAF oder den Verbleib auf ihrem bisherigen Backbone FTC/TDF randomisiert; der dritte Partner blieb bei dem Wechsel unverändert. Diese 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 unveränderte 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 G311-1089 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. <u>Virologisches Versagen mit etwaiger Resistenzbildung:</u> Wie in der Studie G292-0109 gab es auch in Studie G311-1089 keine spezifischen Ein- oder Ausschlusskriterien, respektive Vorgaben hinsichtlich einer Resistenztestung/ Genotypisierung zum Screening - dies auch vor dem Hintergrund, dass Resistenzen auch in der Studie G311-1089 aufgrund folgender Überlegungen ausgeschlossen werden können:
    - Wie in den Ausführungen zu Studie G292-0109 beschrieben, ist eine Genotypisierung bei supprimierten Patienten nicht möglich.

- Bei Einschluss in die Studie G311-1089 waren die Patienten alle über ≥6 Monate virologisch supprimiert (<50 Kopien/mL): Damit ist eine Resistenzentwicklung unter den eingenommenen Vortherapien auszuschließen, da in diesem Fall keine virologische Suppression, sondern ein virologisches Versagen (bestätigte Viruslast >50 Kopien/mL), dies gegebenenfalls mit Resistenzen, vorgelegen hätte.
- Die Medikation in allen Ausgangsstudien bestand aus FTC/TDF in Kombination mit verschiedenen dritten Partnern; das Vorliegen von Resistenzen gegenüber Substanzen aus der Vortherapie kann aufgrund der bestehenden virologischen Suppression ausgeschlossen werden. Damit kann ebenfalls das Vorliegen von Resistenzen gegenüber der experimentellen Therapie FTC/TAF+3rd agent ausgeschlossen werden, da die Patienten in diesem Arm lediglich von TDF zu TAF wechseln und beide Substanzen ein identisches Resistenzprofil hinsichtlich der Art der Resistenz-assoziierten Mutationen aufweisen.

Die in die Studie G311-1089 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.

2. Verträglichkeitsbedingte oder sicherheitsrelevante Aspekte: Zum maßgeblichen Zeitpunkt des Screenings (Überprüfung der Eignung für die Studie) lag bei keinem Patienten ein Hinweis auf eine nebenwirkungsbedingte oder sicherheitsrelevante Umstellungsindikation vor.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass bei den eingeschlossenen Patienten keine Umstellungsindikation vorlag – ganz im Gegenteil waren die Patienten sowohl virologisch als auch im Hinblick auf die Verträglichkeit vermutlich individuell sehr gut behandelt: Bei Einschluss in die Studie G311-1089 waren die Patienten virologisch supprimiert und durchschnittlich ≥6 Monate vor dem Screening mit einer unveränderten antiretroviralen Therapie vorbehandelt. Bei den hier eingeschlossenen Patienten muss also 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.

Die zVT wurde in der Studie G311-1089 somit adäquat umgesetzt und die Studie ist daher geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie, operationalisiert als unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, bei vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion abzuleiten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

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 [151]. Die Zusammenfassung der Patientencharakteristika zeigt nicht nur, dass die Studienpopulationen zwischen den einzelnen Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102 vergleichbar sind, sondern auch, dass die Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können. Die Patienten der jeweiligen Studienpopulationen waren zwischen 35 und 37 Jahren alt und der überwiegende Anteil war männlich (Anteil der Männer lag über alle vier Studien hinweg bei über 80%). Obwohl der Anteil an Patienten kaukasischer Abstammung zwischen 54,5% und 69,0% in den Studien schwankte, stellt diese Patientengruppe dennoch die Mehrheit der in die Studien eingeschlossenen Patienten. Daher sind die demografischen Merkmale der vier Studienpopulationen im Hinblick auf Geschlecht, Alter und Abstammung auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Hinsichtlich virologischer (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. 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 [10]. Auch in der EMA-Leitlinie wird dieser Endpunkt als primärer Endpunkt empfohlen, vorzugsweise sollte dieser mittels Snapshot- oder TLOVR-Algorithmus berechnet werden [22]. Als weiterer klinisch entscheidender Verlaufsparameter unter Therapie und zur Prognose dient neben der Viruslast die CD4-Zellzahl [34], deren Erhebung im Therapieverlauf auch den Forderungen der EMA-Leitlinie entspricht, für die die Darstellung der immunologischen Wirksamkeit, d. h. die Veränderung CD4-Zellzahl, ebenfalls von elementarer Bedeutung ist [22].

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.

Antiretroviral vorbehandelte Patienten

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 RKI zur konstanten 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 [151]. In den vorliegenden Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten liegt das Geschlechterverhältnis bei ähnlichen Größenordnungen: der Anteil der männlichen Patienten liegt bei durchschnittlich 91,7% im STB-Stratum der Studie G292-0109 und 84,6% in G311-1089. Das durchschnittliche Alter der Patienten liegt in den zwei Studien zwischen 41 und 48 Jahren und ist damit ebenfalls 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 beiden vorliegenden Studien ist mit 72,7% kaukasischer Abstammung. Daher sind die demografischen Merkmale der beiden Studienpopulationen im Hinblick auf Geschlecht, Alter und Abstammung auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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 [152]. In 2009 wurden Daten aus einer multizentrischen deutschen Kohortenstudie veröffentlicht, in der der Anteil der nicht virologisch supprimierten Patienten mit etwa 10% beziffert wird [153]. 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 [154]. 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 [10]. 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) [34]. Hinsichtlich des Parameters CD4-Zellzahl entspricht die Population mit einer durchschnittlichen CD4-Zellzahl von ca. 697 Zellen/µL zu Baseline 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. Veränderung CD4-Zellzahl, von elementarer Bedeutung ist [22].

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-1-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 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zbAM

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten							
In Kombination mit EVG/co							
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
In Kombination mit DRV/co							
G299-0102	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Antiretroviral vorbehandelte Patienten							
In Kombination mit EVG/co							
G292-0109 (STB-Stratum)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)							
G311-1089	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, STB=Stribild							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial - Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

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.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

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.

In der Studie waren sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet.

Es können in Studie G299-0102 keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden und es gibt auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte.

In der Studie fand nach dem Woche 24-Datenschnitt, aber vor dem Woche 48-Datenschnitt, versehentlich eine frühzeitige Entblindung statt. Eine Überprüfung durch Gilead mittels Sensitivitätsanalysen ergab jedoch, dass die Entblindung keinen Einfluss auf die Berichtung subjektiver Ereignisse hatte. Außerdem war Gilead nur ein Patient bekannt, der gegenüber seiner Gruppenzuteilung entblindet wurde.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

Verzerrungspotenzial - Antiretroviral vorbehandelte Patienten

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Es wurde eine nach vorherigem Behandlungsregime (EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF, oder ATV/co bzw. ATV/r+FTC/TDF) stratifizierte Randomisierung im Zuteilungsverhältnis 2:1 durchgeführt. Hier wird das STB-Stratum der Studie betrachtet.

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

Somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)– Studie G311-1089

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.

In der Studie waren sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet.

Es können in Studie G311-1089 keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden werden und es gibt 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 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM

Studie	Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)	Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)
G292-0102	ja	ja
G292-0104	ja	ja
G292-0111	ja	ja
G299-0102	ja	ja
G292-0109 (STB-Stratum)	ja	ja
G311-1089	ja	ja
CD4=Cluster of Differentiation 4, STB=Stribild		

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zbAM

Studie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36	Unerwünschte Ereignisse[a]
G292-0102	nein	nein	ja
G292-0104	ja	nein	ja
G292-0111	ja	nein	ja
G299-0102	nein	nein	ja
G292-0109 (STB-Stratum)	ja	ja	ja
G311-1089	ja	ja	ja

[a] Die Endpunkte Mortalität, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von Interesse, Health Utilization Assessment (Hospitalisierungen, ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems bzw. ungeplante Besuche beim Spezialisten) 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, EQ-5D-3L=EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen, STB=Stribild

Wie oben beschrieben, werden für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten Interaktionstests zur Untersuchung des Einflusses des dritten Partners auf den Behandlungsunterschied durchgeführt. Dies wurde für die folgende Auswahl verschiedener Endpunkte aus unterschiedlichen Endpunktkategorien vorgenommen, die damit eine gute Abschätzung des Einflusses des Kombinationspartners erlauben:

- Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
- Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose)

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 (virologisches Ansprechen)– RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

Studie	Operationalisierung
G292-0102	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

Studie	Operationalisierung
	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
G292-0104	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 • 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

Studie	Operationalisierung
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
G299-0102	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)

Studie	Operationalisierung
	• 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
G292-0109 (STB-Stratum)	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
G311-1089	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

Studie	Operationalisierung
	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, STB=Stribild, 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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten						
In Kombination mit EVG/co						
G292-0102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
G292-0104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
G292-0111	niedrig	ja	ja	ja	Ja	niedrig
In Kombination mit DRV/co						
G299-0102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Antiretroviral vorbehandelte Patienten						
In Kombination mit EVG/co						
G292-0109 (STB-Stratum)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)						
G311-1089	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, ITT=Intention-to-treat, STB=Stribild						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen hier berücksichtigten Studien wurde Virologisches 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 wie folgt definiert waren:

Tabelle 4-27: Definition der Analysefenster in den Studien mit dem zbAM

Studie	**Analysefenster Woche 48 (von-bis in Tagen)**	**Analysefenster Woche 96 (von-bis in Tagen)**
G292-0102	308-377	n.z.
G292-0104	294-377	630-713
G292-0111	294-377	630-713
G299-0102	308-337	n.z.
G292-0109 (STB-Stratum)	294-377	n.z.
G311-1089	294-377	n.z.
n.z.=Nicht zutreffend, STB=Stribild		

In den Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111 waren die Analysefenster beinahe deckungsgleich, die geringen Abweichungen haben keinen Einfluss auf die Aussagekraft der Meta-Analyse.

Das interessierende Kriterium in der vorliegenden Nutzenbewertung ist Virologisches 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 wurde in einigen Studien zusätzlich das Responsekriterium „HIV-1-RNA <20 Kopien/mL“ betrachtet. 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 und wird hier herangezogen.

Generell ist dem Auswertungszeitpunkt zu Woche 48 bei Virologische Wirksamkeit (virologisches 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“ [10].

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“ [12].

Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Verzerrungspotenzial - Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

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.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

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.

Verzerrungspotenzial - Antiretroviral vorbehandelte Patienten

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

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, können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

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.

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten (Woche 48)

Tabelle 4-28: Ergebnisse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <50 Kopien/mL) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0102[a]	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[b]
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[c]
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[d]
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102	103	79 (76,7)	50	42 (84,0)	0,63 [0,26; 1,52], 0,3003 0,91 [0,78; 1,07], 0,2687 -0,07 [-0,20; 0,06], 0,2723[e]

[a] Basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt

[b] RD [95%-KI] basierend auf MH-Anteilen, adjustiert für Baseline HIV-1-RNA-Stratum (in %): -2,9 [-13,5; 7,7]

[c] RD [95,002%-KI] basierend auf MH-Anteilen, adjustiert für Baseline HIV-1-RNA- und Regions-Stratum (in %): 1,0 [-2,6; 4,5]

[d] RD [95,002%-KI] basierend auf MH-Anteilen, adjustiert für Baseline HIV-1-RNA- und Regions-Stratum (in %): 3,1 [-1,0; 7,1]

[e] RD [95%-KI] basierend auf MH-Anteilen, adjustiert für Baseline HIV-1-RNA-Stratum (in %): -6,2 [-19,9; 7,4]

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

In allen drei Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111 liegt zu Woche 48 mit FTC/TAF eine höhere Ansprechrate vor als unter FTC/TDF. Die Ansprechraten unter FTC/TAF liegen bei 88,4% in Studie G292-0102, 93,1% in Studie G292-0104 und 91,6% in Studie G292-0111. Im 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 virologisch 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]).

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

In Studie 299-0102 erreichten 79 (76,7%) FTC/TAF-Patienten und 42 (84,0%) FTC/TDF-Patienten ein Virologisches Ansprechen. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,63 [0,26; 1,52], p=0,3003).

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten (Woche 96)

Tabelle 4-29: Ergebnisse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <50 Kopien/mL) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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]

[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]

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

In beiden Studien G292-0104 und G292-0111 liegt nach 96 Wochen Behandlung mit FTC/TAF eine höhere Ansprechrate vor als unter FTC/TDF. Die Ansprechraten unter FTC/TAF liegen bei 89,2% in Studie G292-0104 und 84,0% in Studie G292-0111. Im FTC/TDF-Arm sprachen in Studie G292-0104 88,2% der Patienten und in Studie G292-0111 82,3% der Patienten virologisch 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]).

Antiretroviral vorbehandelte Patienten (Woche 48)

Tabelle 4-30: Ergebnisse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <50 Kopien/mL) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum), G311-1089) antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	301 (98,4)	153	149 (97,4)	1,62 [0,43; 6,11], 0,4791 1,01 [0,98; 1,04], 0,5087 0,01 [-0,02; 0,04], 0,5076[a]
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	333	314 (94,3)	330	307 (93,0)	1,24 [0,66; 2,32], 0,5048 1,01 [0,97; 1,05], 0,5044 0,01 [-0,02; 0,05], 0,5041[b]

[a] RD [95%-KI] basierend auf MH-Anteilen, adjustiert für vorheriges Behandlungsregime (in %): 1,0 [-1,9; 3,9]

[b] RD [95,002%-KI] basierend auf MH-Anteilen, adjustiert für vorheriges Behandlungsregime (in %): 1,3 [-2,5; 5,1]

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0109 (STB-Stratum)

Der Anteil der Patienten mit Virologischem Ansprechen (<50 Kopien/mL) liegt im FTC/TAF-Arm (98,4%) numerisch minimal höher als im FTC/TDF-Arm (97,4%). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht jedoch nicht (OR [95%-KI]: 1,62 [0,43; 6,11], p=0,4791). Die für die Gesamtpopulation präspezifizierte Nichtunterlegenheit zur 12%-Grenze konnte gezeigt werden. Auch im STB-Stratum zeigte sich FTC/TAF zu FTC/TDF nichtunterlegen zur 12%-Grenze (RD [95%-KI]: 1,0 [-1,9; 3,9]).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Ein numerisch minimal höherer Anteil Patienten im FTC/TAF-Arm (94,3%) als im FTC/TDF-Arm (93,0%) erreichte zu Woche 48 ein Virologisches Ansprechen. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist jedoch nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,24 [0,66; 2,32], p=0,5048). Die Nichtunterlegenheit zur 10%-Grenze konnte gezeigt werden (RD [95,002%-KI] in %: 1,3 [-2,5; 5,1]), die Überlegenheit war jedoch nicht

statistisch signifikant (p=0,50; Test auf Überlegenheit mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach drittem Partner).

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.

Die Studien zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten zeigen eine hohe klinische Homogenität untereinander (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Sowohl hinsichtlich der Patientenpopulation (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) als auch hinsichtlich des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoperationalisierungen, etc.) sind sich diese Studien sehr ähnlich, so dass sie in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können.

Im Falle statistischer Heterogenität in den Meta-Analysen zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten wird hier die Phase II-Studie G292-0102 aus der Meta-Analyse ausgeschlossen, da diese auf einer deutlich geringeren Patientenzahl basiert als die großen Phase III-Studien G292-0104 und G292-0111, 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 Subgruppenanalysen dennoch unter Ein- als auch Ausschluss der Phase II-Studie durchgeführt. Sollte sich die Heterogenität in den Subgruppenanalysen unter Einschluss aller drei Studien erklären (Hinweis oder Beleg für Effektmodifikation und homogene Ergebnisse in beiden Subgruppen), werden diese Subgruppenergebnisse zur Zusatznutzenableitung herangezogen. Andernfalls werden für die Zusatznutzenableitung die Ergebnisse herangezogen, die auf statistisch homogenen Ergebnissen der Meta-Analyse zu der Gesamtpopulation basieren (unter Ausschluss der Studie G292-0102). Sollte sich die Heterogenität durch den Ausschluss der Studie nicht lösen, wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation zur Zusatznutzenableitung nicht herangezogen und es werden Subgruppenanalysen zur Untersuchung der Heterogenität basierend auf allen Studien durchgeführt.

Auch die beiden Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten zeigen hohe klinische Homogenität untereinander (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Sowohl hinsichtlich der Studien- bzw. Zielpopulationen (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) als auch hinsichtlich des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoperationalisierungen, etc.) sind sich diese Studien sehr ähnlich, so dass sie in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können.

Im Falle statistischer Heterogenität in den Meta-Analysen zu antiretroviral vorbehandelten Patienten, wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation zur Zusatznutzenableitung nicht herangezogen. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen basierend auf beiden Studien durchgeführt.

Grundsätzlich gilt bei statistisch signifikanter Heterogenität, dass im Falle gleichgerichteter Effekte und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen wird, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer hatten.

Meta-Analyse (antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Woche 48

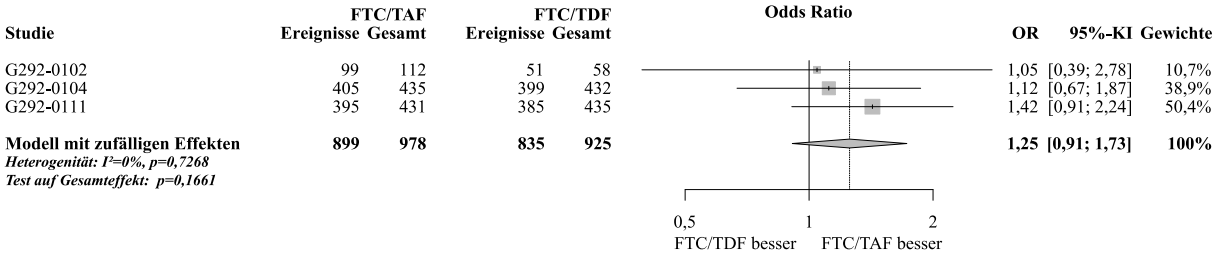


Abbildung 5: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

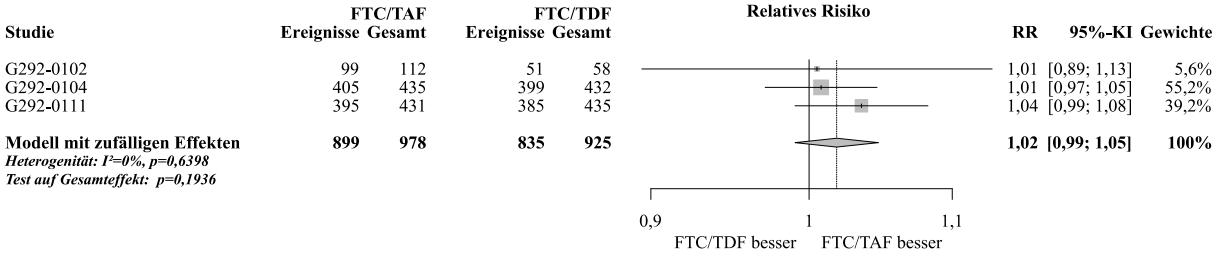


Abbildung 6: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (Snapshot) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Virologisches Ansprechen (Snapshot)** zeigt - bei homogener Datenlage (p=0,7268, I^2=0%) - keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Das OR [95%-KI] beträgt 1,25 [0,91; 1,73] mit p=0,1661. Auch das RR zeigt ähnliche Ergebnisse (siehe Abbildung 6).

Woche 96

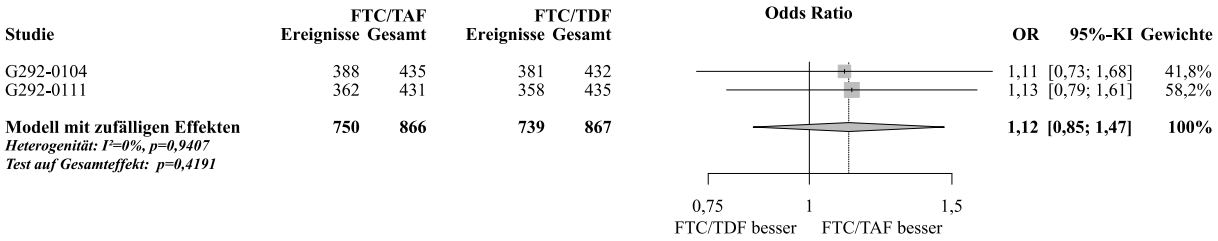


Abbildung 7: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (Snapshot) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

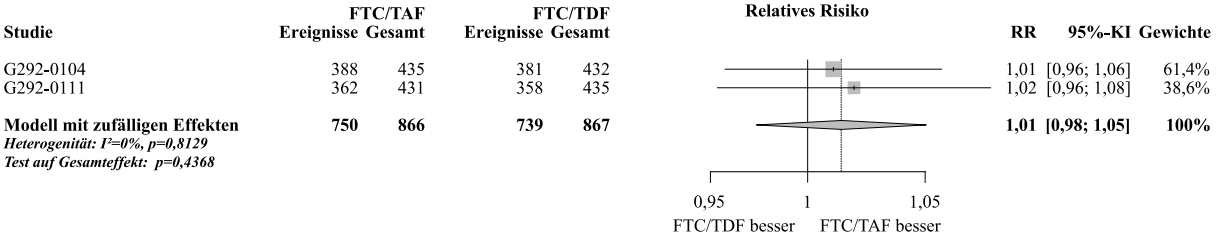


Abbildung 8: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (Snapshot) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Virologisches Ansprechen (Snapshot)** 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 8.

Interaktionstest zur Untersuchung des Einflusses des dritten Partners auf den Behandlungsunterschied

Für den Interaktionstest wurden die Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111 in der Subgruppe „EVG/co“ meta-analysiert. Studie G299-0102 wurde in der Subgruppe „DRV/co“ berücksichtigt.

Hinsichtlich Virologisches Ansprechen zu Woche 48 zeigte sich im Interaktionstest zwar ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (p=0,1483). Jedoch besteht weder in der Meta-Analyse der Studien in Kombination mit EVG/co (OR [95%-KI]: 1,25 [0,91; 1,73], p=0,1661) noch in Studie G299-0102 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,63 [0,26; 1,52], p=0,3003). Sowohl in Kombination mit EVG/co als auch mit DRV/co besteht somit kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen FTC/TAF und FTC/TDF. Bei der Bewertung zu berücksichtigen ist, dass die Rate des Virologischen Ansprechens in Studie G299-0102 vor allem im FTC/TAF-Arm durch sehr frühe, nicht-nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche mit Viruslast ≥50 Kopien/mL (8,7% unter FTC/TAF vs. 4,0% unter FTC/TDF) sowie fehlende Daten (7,8% unter FTC/TAF vs. 4,0% unter FTC/TDF) beeinflusst wurde: Die Patienten, die die Therapie sehr früh abgebrochen haben, waren zum Zeitpunkt des Abbruchs noch nicht ausreichend lange therapiert, um die

Nachweisgrenze erreicht zu haben (siehe Abbildung 9) – da die Zeit bis zum Erreichen des Virologischen Ansprechens auch von der Ausgangsviruslast abhängig ist, ist in diesem Zusammenhang zudem die relativ hohe mittlere Ausgangsviruslast in der Studie G299-0102 zu berücksichtigen (FTC/TAF-Arm: 4,7 log_{10}-Stufen).

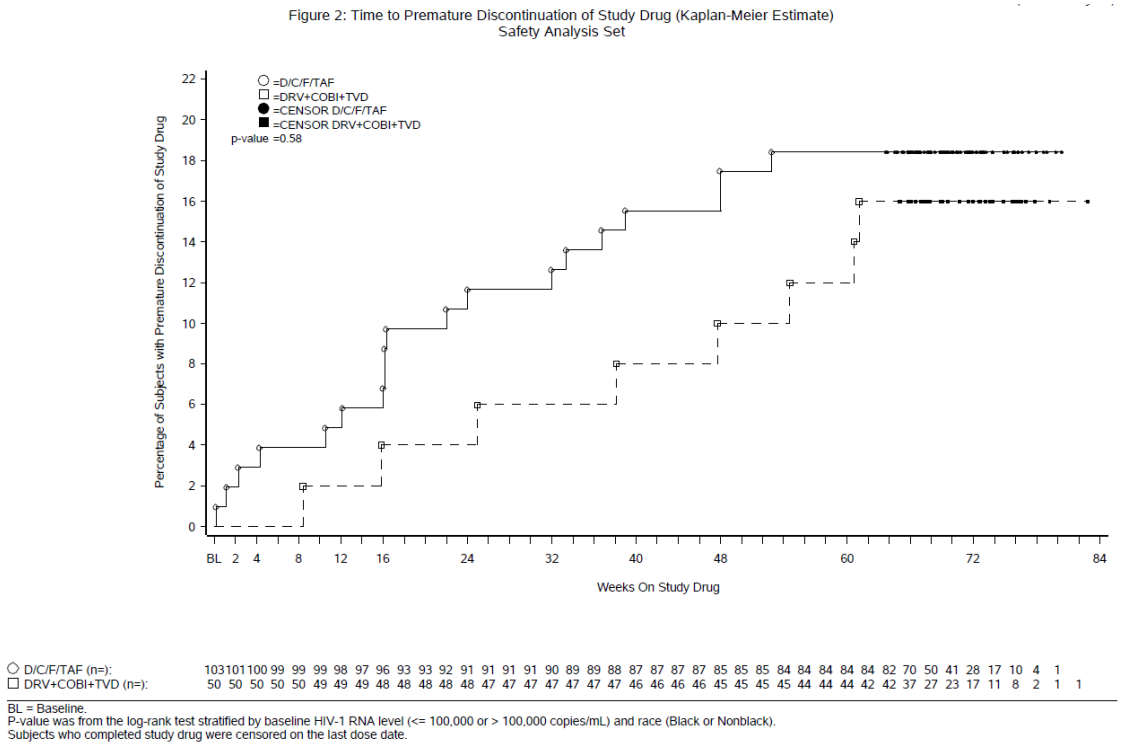


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot zur Zeit bis zum vorzeitigen Therapieabbruch (Studie 299-0102) [132]

Meta-Analyse (antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Woche 48

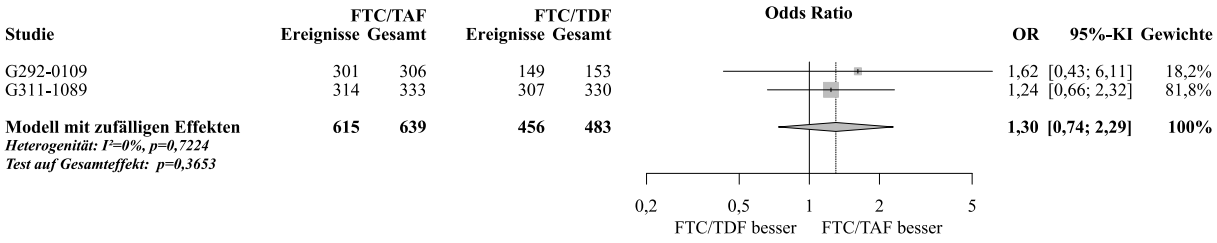


Abbildung 10: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (Snapshot) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

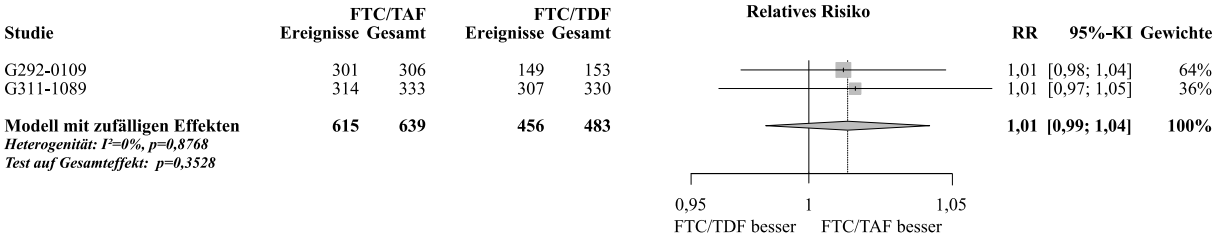


Abbildung 11: Meta-Analyse zu Virologisches Ansprechen (Snapshot) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Virologisches Ansprechen (Snapshot)** zeigt - bei homogener Datenlage (p=0,7224, I^2=0%) - keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Das OR [95%-KI] beträgt 1,30 [0,74; 2,29] mit p=0,3653. Das RR zeigt ähnliche Ergebnisse (siehe Abbildung 11).

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 [10]. Bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten stellt initial das dauerhafte Absenken der Plasmavirämie unter 50 Kopien/mL den primären Endpunkt dar und bei antiretroviral vorbehandelten und virologisch supprimierten Patienten gilt es, die Viruslast dauerhaft auf <50 Kopien/mL zu halten. Die Population in den zwei eingeschlossenen Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten entspricht hinsichtlich des Grades der virologischen Suppression der deutschen Versorgungsrealität. 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 Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) wird als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/ Tod“ eingeschätzt [28]. Die Erhebung zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) unterliegt keiner subjektiven Interpretation und die Ergebnisse zu diesem 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.

4.3.1.3.1.2 Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)– RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)

Studie	Operationalisierung
G292-0102	Mittlere Veränderung CD4-Zellzahl ab Baseline
G292-0104	Mittlere Veränderung CD4-Zellzahl ab Baseline
G292-0111	Mittlere Veränderung CD4-Zellzahl ab Baseline
G299-0102	Mittlere Veränderung CD4-Zellzahl ab Baseline
G292-0109 (STB-Stratum)	Mittlere Veränderung CD4-Zellzahl ab Baseline
G311-1089	Mittlere Veränderung CD4-Zellzahl ab Baseline
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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) in RCT mit dem zbAM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten						
In Kombination mit EVG/co						
G292-0102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
G292-0104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
G292-0111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
In Kombination mit DRV/co						
G299-0102	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Antiretroviral vorbehandelte Patienten						
In Kombination mit EVG/co						
G292-0109 (STB-Stratum)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)						
G311-1089	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, ITT=Intention-to-treat, STB=Stribild						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde jeweils operationalisiert als mittlere Veränderung der Anzahl der CD4-Zellen zwischen Baseline, Woche 48 und Woche 96 (nur G292-0104 und G292-0111).

Die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-33: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) bis Woche 48

Studie	FTC/TAF	FTC/TDF
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten		
In Kombination mit EVG/co		
G292-0102[a]	4,5%	3,4%
G292-0104[a]	5,1%	6,5%
G292-0111[a]	6,0%	8,0%
In Kombination mit DRV/co		
G299-0102 (Woche 60)	21,4%	20,0%
Antiretroviral vorbehandelte Patienten		
In Kombination mit EVG/co		
G292-0109 (STB-Stratum)	1,3%	2,0%

Studie	FTC/TAF	FTC/TDF
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)		
G311-1089	6,0%	5,8%
[a] Basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt /co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil		

Tabelle 4-34: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) bis Woche 96

Studie	FTC/TAF	FTC/TDF
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten		
In Kombination mit EVG/co		
G292-0104	9,2%	11,1%
G292-0111	14,4%	15,2%
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil		

Fehlende Werte wurden durch LOCF-Imputation ersetzt. Als Sensitivitätsanalyse werden hier auch – sofern in der Studie verfügbar - 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 im letzten Jahr 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 [37], ist die Dynamik des 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 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Verzerrungspotenzial - Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

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.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt, da in beiden Armen über 20% der Patienten fehlende Werte aufwiesen und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Verzerrungspotenzial - Antiretroviral vorbehandelte Patienten

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

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 ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

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.

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten (Woche 48)

Tabelle 4-35: Ergebnisse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, LOCF-Imputation, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0102[a]					
FTC/TAF	112	404 (181,6)	111	173 (143,4)	-27,00 [-67,65; 13,65], 0,1930
FTC/TDF	58	394 (209,6)	58	200 (119,2)	
G292-0104[a]					
FTC/TAF	435	437 (223,7)	432	231 (183,1)	12,00 [-12,05; 36,05], 0,3282
FTC/TDF	432	426 (212,3)	431	219 (177,4)	
G292-0111[a]					
FTC/TAF	430	414 (206,8)	427	225 (178,1)	30,00 [7,03; 52,97], 0,0105 SMD: 0,17 [0,04; 0,31]
FTC/TDF	435	431 (226,8)	432	195 (165,0)	

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (Woche 60)					
FTC/TAF	101	397 (170,0)	101	234 (193,3)	15,00 [-54,61; 84,61], 0,6728
FTC/TDF	50	464 (261,6)	50	219 (211,1)	

[a] Basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Bis Woche 48 stieg die CD4-Zellzahl in den Phase III-Studien G292-0104 (MD [95%-KI]: 12,00 [-12,05; 36,05], p=0,3282) und G292-0111 (MD [95%-KI]: 30,00 [7,03; 52,97], p=0,0105) unter FTC/TAF im Mittel numerisch stärker an als unter 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; 0,31]). In Studie G292-0102 nahm die CD4-Zellzahl unter FTC/TAF bis Woche 48 im Mittel weniger stark zu als unter 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.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Nach 60 Wochen Behandlung zeigte sich hinsichtlich Veränderung CD4-Zellzahl mittels LOCF-Imputation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 15,00 [-54,61; 84,61], p=0,6728).

Tabelle 4-36: Ergebnisse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Observed-Auswertung, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co (48 Wochen)					
G292-0102[a]					
FTC/TAF	112	404 (181,6)	107	177 (144,1)	-27,00 [-68,71; 14,71], 0,2046
FTC/TDF	58	394 (209,6)	56	204 (120,4)	
G292-0104[a]					
FTC/TAF	435	437 (223,7)	413	235 (183,1)	14,00 [-10,82; 38,82], 0,2690
FTC/TDF	432	426 (212,3)	404	221 (178,9)	

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
G292-0111[a]					
FTC/TAF	430	414 (206,8)	405	227 (179,4)	27,00 [3,36; 50,64], 0,0252 SMD: 0,08 [-0,06; 0,21]
FTC/TDF	435	431 (226,8)	400	200 (162,5)	
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (Woche 60)					
FTC/TAF	103	395 (169,3)	81	270 (188,3)	23,00 [-56,11; 102,11], 0,5688
FTC/TDF	50	464 (261,6)	40	247 (218,3)	

[a] Basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

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 FTC/TAF (MD [95%-KI]: 27,00 [3,36; 50,64], p=0,0252). Klinische Relevanz besteht jedoch nicht (SMD [95%-KI]: 0,08 [-0,06; 0,21]). In Studie G292-0104 besteht ein kleiner numerischer Vorteil für FTC/TAF gegenüber FTC/TDF (MD [95%-KI]: 14,00 [-10,82; 38,82], p=0,2690), während in Studie G292-0102 ein leichter numerischer Unterschied zuungunsten von FTC/TAF besteht (MD [95%-KI]: -27,00 [-68,71; 14,71], p=0,2046). Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht jedoch nicht.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Nach 60 Wochen Behandlung zeigt sich hinsichtlich Veränderung CD4-Zellzahl (Observed-Auswertung) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 23,00 [-56,11; 102,11], p=0,5688).

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten (Woche 96)

Tabelle 4-37: Ergebnisse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, LOCF-Imputation, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104					
FTC/TAF	435	437 (223,7)	432	276 (202,7)	10,00 [-17,46; 37,46], 0,4753
FTC/TDF	432	426 (212,3)	431	266 (208,8)	
G292-0111					
FTC/TAF	430	414 (206,8)	427	271 (187,0)	21,00 [-3,79; 45,79], 0,0969
FTC/TDF	435	431 (226,8)	432	250 (183,7)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co -– Studien G292-0104 und G292-0111

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 FTC/TAF im Mittel numerisch stärker an als unter FTC/TDF. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-38: Ergebnisse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Observed-Auswertung, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co (96 Wochen)					
G292-0104					
FTC/TAF	435	437 (223,7)	395	285 (203,0)	14,00 [-14,88; 42,88], 0,3420
FTC/TDF	432	426 (212,3)	384	271 (208,1)	
G292-0111					
FTC/TAF	430	414 (206,8)	369	274 (184,0)	14,00 [-12,23; 40,23], 0,2956
FTC/TDF	435	431 (226,8)	369	260 (179,6)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

Mittels Observed-Auswertung zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie in der Analyse mittels LOCF-Imputation. In beiden Studien liegt ein numerischer Vorteil einer Behandlung mit 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).

Antiretroviral vorbehandelte Patienten (Woche 48)

Tabelle 4-39: Ergebnisse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, LOCF-Imputation, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)					
FTC/TAF	306	727 (281,2)	306	26 (178,1)	-8,00 [-41,43; 25,43], 0,6391
FTC/TDF	153	717 (252,9)	153	34 (169,3)	
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089					
FTC/TAF	333	691 (272,6)	333	13 (173,1)	-6,00 [-30,81; 18,81], 0,6355
FTC/TDF	330	667 (272,3)	330	19 (152,3)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich Veränderung CD4-Zellzahl (MD [95%-KI]: -8,00 [-41,43; 25,43], p=0,6391).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Es besteht hinsichtlich Veränderung CD4-Zellzahl kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -6,00 [-30,81; 18,81], p=0,6355).

Tabelle 4-40: Ergebnisse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Observed-Auswertung, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)					
FTC/TAF	306	727 (281,2)	302	26 (178,3)	-10,00 [-43,64; 23,64], 0,5601
FTC/TDF	153	717 (252,9)	150	36 (168,5)	
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089					
FTC/TAF	333	691 (272,6)	313	20 (161,8)	-1,00 [-25,68; 23,68], 0,9367
FTC/TDF	330	667 (272,3)	311	21 (152,7)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich Veränderung CD4-Zellzahl (MD [95%-KI]: -10,00 [-43,64; 23,64], p=0,5601).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

In Studie G311-1089 zeigt sich nach 48 Wochen Behandlung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -1,00 [-25,68; 23,68], p=0,9367).

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.

Die Studien zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten zeigen eine hohe klinische Homogenität untereinander, siehe dazu auch Abschnitt 4.3.1.2.1. Sowohl hinsichtlich der Patientenpopulation (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) als auch hinsichtlich des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoperationalisierungen, etc.) sind sich

diese Studien sehr ähnlich, so dass sie in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können.

Im Falle statistischer Heterogenität in den Meta-Analysen zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten wird in erster Linie die Phase II-Studie G292-0102 aus der Meta-Analyse ausgeschlossen, da diese auf einer deutlich geringeren Patientenzahl basiert als die großen Phase III-Studien G292-0104 und G292-0111, 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 Subgruppenanalysen dennoch unter Ein- als auch Ausschluss der Phase II-Studie durchgeführt. Sollte sich die Heterogenität in den Subgruppenanalysen unter Einschluss aller drei Studien erklären (Hinweis oder Beleg für Effektmodifikation und homogene Ergebnisse in beiden Subgruppen), werden diese Subgruppenergebnisse zur Zusatznutzenableitung herangezogen. Andernfalls werden für die Zusatznutzenableitung die Ergebnisse herangezogen, die auf statistisch homogenen Ergebnissen der Meta-Analyse zu der Gesamtpopulation basieren (unter Ausschluss der Studie G292-0102). Sollte sich die Heterogenität durch den Ausschluss der Studie nicht lösen, wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation zur Zusatznutzenableitung nicht herangezogen und es werden Subgruppenanalysen zur Untersuchung der Heterogenität basierend auf allen Studien durchgeführt.

Auch die beiden Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten zeigen hohe klinische Homogenität untereinander (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Sowohl hinsichtlich der Studien- bzw. Zielpopulationen (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) als auch hinsichtlich des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoperationalisierungen, etc.) sind sich diese Studien sehr ähnlich, so dass sie in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können.

Im Falle statistischer Heterogenität in den Meta-Analysen zu antiretroviral vorbehandelten Patienten, wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation zur Zusatznutzenableitung nicht herangezogen. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen basierend auf beiden Studien durchgeführt.

Grundsätzlich gilt bei statistisch signifikanter Heterogenität, dass im Falle gleichgerichteter Effekte und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen wird, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer hatten.

Meta-Analyse (antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Woche 48

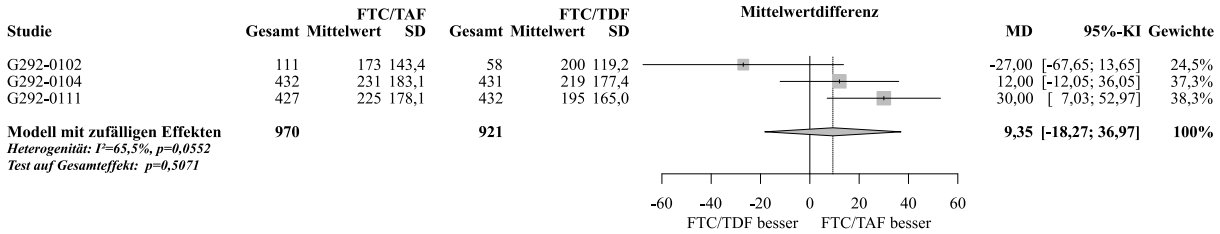


Abbildung 12: Meta-Analyse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (LOCF-Imputation, MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

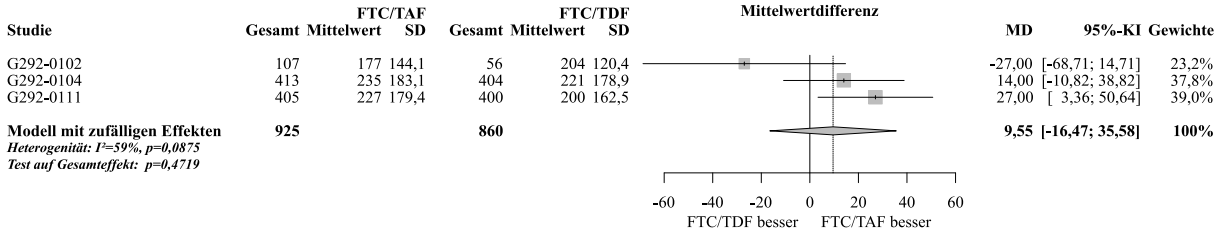


Abbildung 13: Meta-Analyse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung CD4-Zellzahl** mittels LOCF-Imputation zeigt – bei heterogener Datenlage (p=0,0552; I^2=65,5%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 9,35 [-18,27; 36,97], p=0,5071). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die Observed-Auswertung (siehe Abbildung 13).

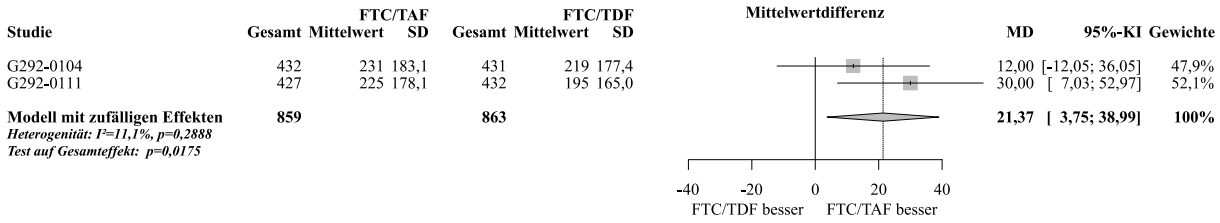


Abbildung 14: Meta-Analyse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (LOCF-Imputation, MD, REM, Woche 48, unter Ausschluss der Studie G292-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

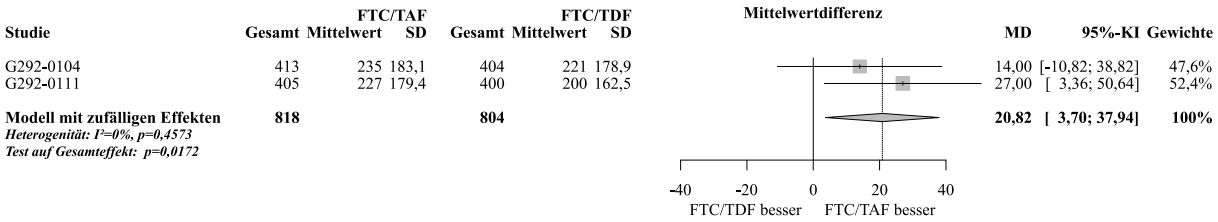


Abbildung 15: Meta-Analyse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, unter Ausschluss der Studie G292-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Unter Ausschluss der Studie G292-0102 zeigt sich – bei homogener Datenlage (p=0,2888; I^2=11,1%) – ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 21,37 [3,75; 38,99], p=0,0175). Die Untergrenze des 95%-KI der SMD liegt unter 0,20 (SMD [95%-KI]: 0,12 [0,01; 0,23]). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die Observed-Auswertung (siehe Abbildung 15).

Woche 96

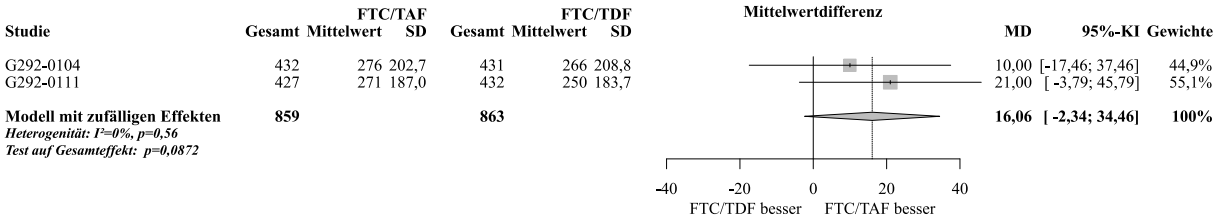


Abbildung 16: Meta-Analyse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (LOCF-Imputation, MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

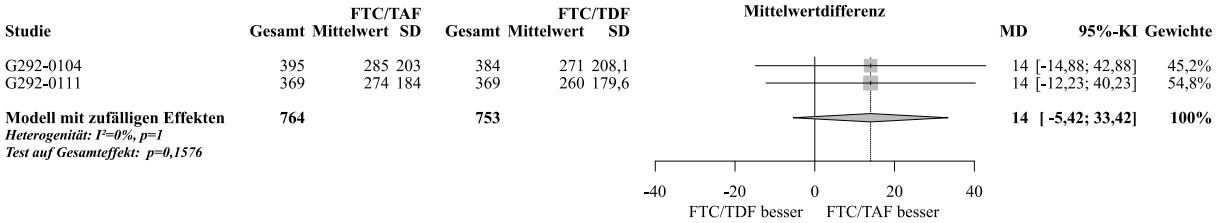


Abbildung 17: Meta-Analyse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung CD4-Zellzahl** mittels LOCF-Imputation zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5600; 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 (siehe Abbildung 17).

Meta-Analyse (antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Woche 48

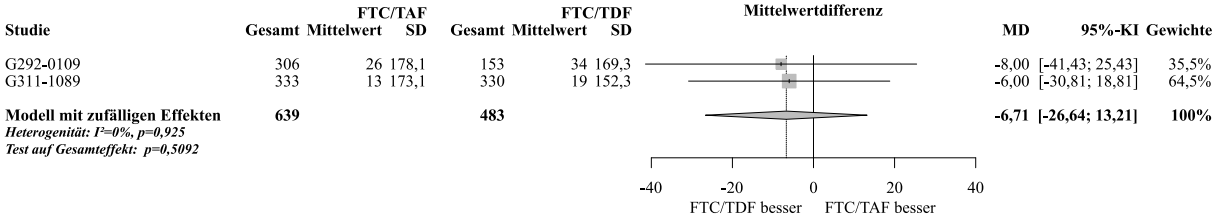


Abbildung 18: Meta-Analyse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (LOCF-Imputation, MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

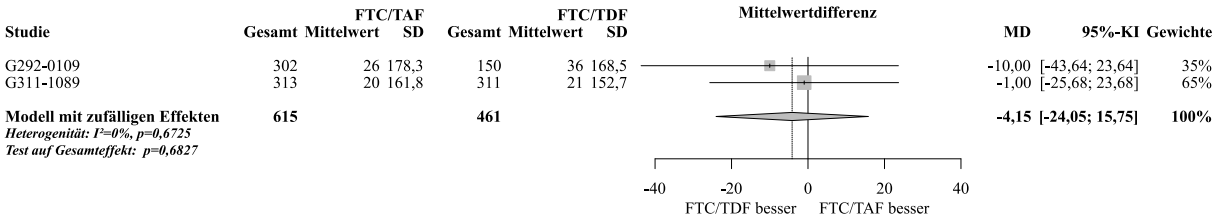


Abbildung 19: Meta-Analyse zu Veränderung CD4-Zellzahl aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung CD4-Zellzahl** mittels LOCF-Imputation zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,9250; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -6,71 [-26,64; 13,21], p=0,5092). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die Observed-Auswertung (siehe Abbildung 19).

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 der primäre Indikator für den Therapiebeginn. Die Analyse Veränderung CD4-Zellzahl unter Therapie zeigt das immunologische Ansprechen. Neben dem Endpunkt Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen), erfasst durch die Viruslast, sollte als weiterer klinisch entscheidender Verlaufsparameter auch immer die CD4-Zellzahl untersucht und bewertet werden [22, 34]. Die Erhebung der Immunologischen Wirksamkeit unterliegt keiner

subjektiven Interpretation und die Ergebnisse zu diesem 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 4-41: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L

Studie	Operationalisierung
G292-0102	Nicht erfasst
G292-0104	EQ-5D-3L Index Score: • Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung oder Verschlechterung um MID (0,07) oder ohne klinisch relevante Veränderung • Mittlere Veränderung ab Baseline EQ VAS Score: Mittlere Veränderung ab Baseline
G292-0111	EQ-5D-3L Index Score: • Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung oder Verschlechterung um MID (0,07) oder ohne klinisch relevante Veränderung • Mittlere Veränderung ab Baseline EQ VAS Score: Mittlere Veränderung ab Baseline
G299-0102	Nicht erfasst
G292-0109 (STB-Stratum)	EQ-5D-3L Index Score: • Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung oder Verschlechterung um MID (0,07) oder ohne klinisch relevante Veränderung • Mittlere Veränderung ab Baseline EQ VAS Score: Mittlere Veränderung ab Baseline
G311-1089	EQ-5D-3L Index Score: • Anzahl Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung oder Verschlechterung um MID (0,07) oder ohne klinisch relevante Veränderung • Mittlere Veränderung ab Baseline EQ VAS Score: Mittlere Veränderung ab Baseline

EQ-5D-3L=EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen, MID=Minimal Important Difference, STB=Stribild, 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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene 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
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten						
In Kombination mit EVG/co						
G292-0104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
G292-0111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Antiretroviral vorbehandelte Patienten						
In Kombination mit EVG/co						
G292-0109 (STB-Stratum)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)						
G311-1089	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, ITT=Intention-to-treat, STB=Stribild						

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) [155].

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 Responderanalyse EQ-5D-3L stellt hier die primär relevante Analyse dar. Das Verzerrungspotenzial wird für diese Operationalisierung bewertet. Die stetige Analyse zum EQ-5D-3L Index Score wird ergänzend dargestellt. Außerdem werden die Ergebnisse der Analyse zum EQ VAS präsentiert.

Im Anschluss an das Endpunktkapitel werden die Ergebnisse der stetigen Analyse des EQ-5D-3L Index Score nicht weiter dargestellt, da die Responderanalysen dazu die relevantere Analyse darstellen. Außerdem wird im Weiteren auch nicht mehr auf die EQ-5D-3L Response-Kategorie „Keine Veränderung“ eingegangen, da dies durch die Verbesserung bzw. Verschlechterung abgedeckt ist.

Die Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-43: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L (Responderanalyse) bis Woche 48

Studie	FTC/TAF	FTC/TDF
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten		
In Kombination mit EVG/co		
G292-0104[a]	5,3%	7,9%
G292-0111[a]	8,6%	10,8%
Antiretroviral vorbehandelte Patienten		
In Kombination mit EVG/co		
G292-0109 (STB-Stratum)	4,6%	7,2%
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)		
G311-1089	5,1%	6,7%

[a] Basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-44: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L (Responderanalyse) bis Woche 96

Studie	FTC/TAF	FTC/TDF
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten		
In Kombination mit EVG/co		
G292-0104	9,0%	13,0%
G292-0111	16,9%	17,7%

/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Verzerrungspotenzial - Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0104 und G292-0111

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. Der leicht erhöhte Anteil an nicht berücksichtigten Patienten zu Woche 96 führt aufgrund der detaillierten Beschreibung der Studienabbrecher nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt.

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. Der leicht erhöhte Anteil an nicht berücksichtigten Patienten zu Woche 96 führt aufgrund der detaillierten Beschreibung der Studienabbrecher nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Verzerrungspotenzial - Antiretroviral vorbehandelte Patienten

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Da dies eine offene Studie ist, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnten nicht identifiziert werden. Auch sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen, bestehen nicht.

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

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

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.

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.

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten (Woche 48)

Tabelle 4-45: Ergebnisse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104[a]					
Verbesserung (um ≥0,07)	412	95 (23,1)	398	85 (21,4)	1,10 [0,79; 1,54], 0,5604 1,08 [0,83; 1,40], 0,5606 0,02 [-0,04; 0,07], 0,5601
Keine Veränderung (>-0,07 bis <0,07)	412	247 (60,0)	398	245 (61,6)	0,93 [0,71; 1,24], 0,6398 0,97 [0,87; 1,09], 0,6397 -0,02 [-0,08; 0,05], 0,6397
Verschlechterung (um ≤-0,07)	412	70 (17,0)	398	68 (17,1)	0,99 [0,69; 1,43], 0,9713 0,99 [0,73; 1,35], 0,9713 0,00 [-0,05; 0,05], 0,9713
G292-0111[a]					
Verbesserung (um ≥0,07)	394	90 (22,8)	388	84 (21,6)	1,07 [0,76; 1,50], 0,6884 1,06 [0,81; 1,37], 0,6884 0,01 [-0,05; 0,07], 0,6883
Keine Veränderung (>-0,07 bis <0,07)	394	224 (56,9)	388	230 (59,3)	0,91 [0,68; 1,20], 0,4920 0,96 [0,85; 1,08], 0,4920 -0,02 [-0,09; 0,04], 0,4918
Verschlechterung (um ≤-0,07)	394	80 (20,3)	388	74 (19,1)	1,08 [0,76; 1,54], 0,6648 1,06 [0,80; 1,41], 0,6649 0,01 [-0,04; 0,07], 0,6647

[a] Basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

G292-0104

Die Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen. Dies gilt sowohl für den numerischen Vorteil des Patientenanteils mit klinisch relevanter Verbesserung (OR [95%-KI]: 1,10 [0,79; 1,54], p=0,5604), wie auch für den Anteil an Patienten ohne klinisch relevante Veränderung (OR

[95%-KI]: 0,93 [0,71; 1,24], p=0,6398) und mit klinisch relevanter Verschlechterung (OR [95%-KI]: 0,99 [0,69; 1,43], p=0,9713) des EQ-5D-3L Index Score.

G292-0111

Die Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen. Dies gilt sowohl für den numerischen Vorteil des Patientenanteils mit klinisch relevanter Verbesserung (OR [95%-KI]: 1,07 [0,76; 1,50], p=0,6884), mit klinisch relevanter Verschlechterung (OR [95%-KI]: 1,08 [0,76; 1,54], p=0,6648), wie auch für den Anteil an Patienten ohne klinisch relevante Veränderung (OR [95%-KI]: 0,91 [0,68; 1,20], p=0,4920) des EQ-5D-3L Index Score.

Tabelle 4-46: Ergebnisse zu Veränderung EQ-5D-3L Index Score aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104[a]					
FTC/TAF	433	0,902 (0,1532)	412	0,007 (0,1652)	0,00 [-0,02; 0,02], 0,9299
FTC/TDF	426	0,892 (0,1739)	398	0,006 (0,1581)	
G292-0111[a]					
FTC/TAF	419	0,890 (0,1618)	394	-0,005 (0,1738)	-0,01 [-0,03; 0,02], 0,6400
FTC/TDF	421	0,897 (0,1617)	388	0,001 (0,1847)	

[a] Basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0104 und G292-0111

G292-0104

Die Analyse zu Veränderung EQ-5D-3L Index Score zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,00 [-0,02; 0,02], p=0,9299).

G292-0111

Die Analyse zu Veränderung EQ-5D-3L Index Score zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -0,01 [-0,03; 0,02], p=0,6400).

Tabelle 4-47: Ergebnisse zu Veränderung EQ VAS aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104[a]					
FTC/TAF	427	81,9 (16,55)	405	5,6 (15,83)	1,00 [-1,20; 3,20], 0,3722
FTC/TDF	422	82,4 (15,91)	395	4,6 (15,86)	
G292-0111[a]					
FTC/TAF	415	83,0 (14,68)	388	4,3 (14,92)	0,80 [-1,24; 2,84], 0,4431
FTC/TDF	423	84,0 (15,86)	384	3,5 (14,05)	

[a] Basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

G292-0104

Die Analyse zu Veränderung EQ VAS zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 1,00 [-1,20; 3,20], p=0,3722).

G292-0111

Die Analyse zu Veränderung EQ VAS zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,80 [-1,24; 2,84], p=0,4431).

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten (Woche 96)

Tabelle 4-48: Ergebnisse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104					
Verbesserung (um ≥0,07)	396	93 (23,5)	376	85 (22,6)	1,05 [0,75; 1,47], 0,7721 1,04 [0,80; 1,34], 0,7721 0,01 [-0,05; 0,07], 0,7720
Keine Veränderung (>-0,07 bis <0,07)	396	233 (58,8)	376	234 (62,2)	0,87 [0,65; 1,16], 0,3348 0,95 [0,84; 1,06], 0,3345 -0,03 [-0,10; 0,03], 0,3342
Verschlechterung (um ≤-0,07)	396	70 (17,7)	376	57 (15,2)	1,20 [0,82; 1,76], 0,3461 1,17 [0,85; 1,61], 0,3467 0,03 [-0,03; 0,08], 0,3447
G292-0111					
Verbesserung (um ≥0,07)	358	88 (24,6)	358	74 (20,7)	1,25 [0,88; 1,78], 0,2116 1,19 [0,91; 1,56], 0,2122 0,04 [-0,02; 0,10], 0,2106
Keine Veränderung (>-0,07 bis <0,07)	358	201 (56,1)	358	230 (64,2)	0,71 [0,53; 0,96], 0,0270 0,87 [0,78; 0,99], 0,0275 -0,08 [-0,15; -0,01], 0,0263
Verschlechterung (um ≤-0,07)	358	69 (19,3)	358	54 (15,1)	1,34 [0,91; 1,99], 0,1381 1,28 [0,92; 1,77], 0,1388 0,04 [-0,01; 0,10], 0,1366

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0104 und G292-0111

G292-0104

Die Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen. Dies gilt sowohl für den numerischen Vorteil des Patientenanteils mit klinisch relevanter Verbesserung (OR [95%-KI]: 1,05 [0,75; 1,47], p=0,7721), mit klinisch relevanter Verschlechterung (OR [95%-KI]: 1,20 [0,82; 1,76], p=0,3461), wie auch für den Anteil an Patienten ohne klinisch relevante Veränderung (OR [95%-KI]: 0,87 [0,65; 1,16], p=0,3348) des EQ-5D-3L Index Score.

G292-0111

Die Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen. Dies gilt sowohl für den numerischen Vorteil des Patientenanteils mit klinisch relevanter Verbesserung (OR [95%-KI]: 1,25 [0,88; 1,78], p=0,2116), mit klinisch relevanter Verschlechterung (OR [95%-KI]: 1,34 [0,91; 1,99], p=0,1381), wie auch für den Anteil an Patienten ohne klinisch relevante Veränderung (OR [95%-KI]: 0,71 [0,53; 0,96], p=0,0270) des EQ-5D-3L Index Score.

Tabelle 4-49: Ergebnisse zu Veränderung EQ-5D-3L Index Score aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104					
FTC/TAF	433	0,902 (0,1532)	396	0,003 (0,1807)	-0,01 [-0,03; 0,02], 0,5861
FTC/TDF	426	0,892 (0,1739)	376	0,010 (0,1765)	
G292-0111					
FTC/TAF	419	0,890 (0,1618)	358	0,009 (0,1711)	0,00 [-0,02; 0,03], 0,8806
FTC/TDF	421	0,897 (0,1617)	358	0,007 (0,1848)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0104 und G292-0111

G292-0104

Die Analyse zu Veränderung EQ-5D-3L Index Score zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -0,01 [-0,03; 0,02], p=0,5861).

G292-0111

Die Analyse zu Veränderung EQ-5D-3L Index Score zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,00 [-0,02; 0,03], p=0,8806).

Tabelle 4-50: Ergebnisse zu Veränderung EQ VAS aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104					
FTC/TAF	427	81,9 (16,55)	389	6,4 (15,87)	1,20 [-1,02; 3,42], 0,2904
FTC/TDF	422	82,4 (15,91)	374	5,2 (15,48)	
G292-0111					
FTC/TAF	415	83,0 (14,68)	356	5,4 (15,51)	1,50 [-0,77; 3,77], 0,1950
FTC/TDF	423	84,0 (15,86)	358	3,9 (15,42)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0104 und G292-0111

G292-0104

Die Analyse zu Veränderung EQ VAS zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 1,20 [-1,02; 3,42], p=0,2904).

G292-0111

Die Analyse zu Veränderung EQ VAS zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 1,50 [-0,77; 3,77], p=0,1950).

Antiretroviral vorbehandelte Patienten (Woche 48)

Tabelle 4-51: Ergebnisse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)					
Verbesserung (um ≥0,07)	292	53 (18,2)	142	22 (15,5)	1,21 [0,70; 2,08], 0,4924 1,17 [0,74; 1,85], 0,4951 0,03 [-0,05; 0,10], 0,4823
Keine Veränderung (>-0,07 bis <0,07)	292	180 (61,6)	142	88 (62,0)	0,99 [0,65; 1,49], 0,9474 0,99 [0,85; 1,16], 0,9473 0,00 [-0,10; 0,09], 0,9474
Verschlechterung (um ≤-0,07)	292	59 (20,2)	142	32 (22,5)	0,87 [0,54; 1,42], 0,5761 0,90 [0,61; 1,31], 0,5743 -0,02 [-0,11; 0,06], 0,5810
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089					
Verbesserung (um ≥0,07)	316	46 (14,6)	308	36 (11,7)	1,29 [0,81; 2,05], 0,2898 1,25 [0,83; 1,87], 0,2905 0,03 [-0,02; 0,08], 0,2879
Keine Veränderung (>-0,07 bis <0,07)	316	190 (60,1)	308	191 (62,0)	0,92 [0,67; 1,27], 0,6290 0,97 [0,86; 1,10], 0,6290 -0,02 [-0,10; 0,06], 0,6289
Verschlechterung (um ≤-0,07)	316	80 (25,3)	308	81 (26,3)	0,95 [0,66; 1,36], 0,7792 0,96 [0,74; 1,26], 0,7792 -0,01 [-0,08; 0,06], 0,7792

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Es zeigt sich weder für die Verbesserung (OR [95%-KI]: 1,21 [0,70; 2,08], p=0,4924), keine Veränderung (OR [95%-KI]: 0,99 [0,65; 1,49], p=0,9474) noch für die Verschlechterung (OR [95%-KI]: 0,87 [0,54; 1,42], p=0,5761) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

In der Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score besteht weder hinsichtlich der Verbesserung (OR [95%-KI]: 1,29 [0,81; 2,05], p=0,2898), noch hinsichtlich keine Veränderung (OR [95%-KI]: 0,92 [0,67; 1,27], p=0,6290) oder der Verschlechterung (OR [95%-KI]: 0,95 [0,66; 1,36], p=0,7792) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-52: Ergebnisse zu Veränderung EQ-5D-3L Index Score aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)					
FTC/TAF	301	0,906 (0,1405)	292	-0,013 (0,1514)	0,02 [-0,01; 0,05], 0,2210
FTC/TDF	148	0,923 (0,1293)	142	-0,034 (0,1751)	
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089					
FTC/TAF	332	0,869 (0,1824)	316	-0,032 (0,1973)	0,02 [-0,01; 0,05], 0,1870
FTC/TDF	325	0,884 (0,1817)	308	-0,052 (0,1812)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich Veränderung EQ-5D-3L Index Score (MD [95%-KI]: 0,02 [-0,01; 0,05], p=0,2210).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Hinsichtlich Veränderung EQ-5D-3L Index Score besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,02 [-0,01; 0,05], p=0,1870).

Tabelle 4-53: Ergebnisse zu Veränderung EQ VAS aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)					
FTC/TAF	295	86,7 (12,81)	276	0,4 (12,19)	-0,70 [-3,53; 2,13], 0,6280
FTC/TDF	147	86,7 (12,29)	135	1,1 (14,46)	
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089					
FTC/TAF	315	85,1 (12,30)	297	-1,5 (13,77)	-1,90 [-3,95; 0,15], 0,0694
FTC/TDF	317	85,9 (13,48)	296	0,4 (11,62)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Es kann kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden (MD [95%-KI]: -0,70 [-3,53; 2,13], p=0,6280).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Hinsichtlich Veränderung EQ VAS besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -1,90 [-3,95; 0,15], p=0,0694).

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.

Die Studien zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten zeigen eine hohe klinische Homogenität untereinander, siehe dazu auch Abschnitt 4.3.1.2.1. Sowohl hinsichtlich der Patientenpopulation (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) als auch hinsichtlich des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoperationalisierungen, etc.) sind sich

diese Studien sehr ähnlich, so dass sie in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können.

Die beiden Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten zeigen hohe klinische Homogenität untereinander (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Sowohl hinsichtlich der Studien- bzw. Zielpopulationen (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) als auch hinsichtlich des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoperationalisierungen, etc.) sind sich diese Studien sehr ähnlich, so dass sie in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können.

Im Falle statistischer Heterogenität in den Meta-Analysen zu antiretroviral nicht-vorbehandelten bzw. vorbehandelten Patienten, wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation zur Zusatznutzenableitung nicht herangezogen. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Grundsätzlich gilt bei statistisch signifikanter Heterogenität, dass im Falle gleichgerichteter Effekte und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen wird, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer hatten.

Meta-Analyse (antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score

Woche 48

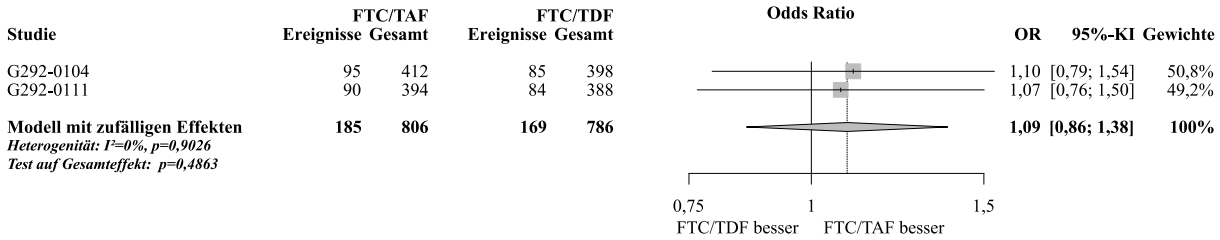


Abbildung 20: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

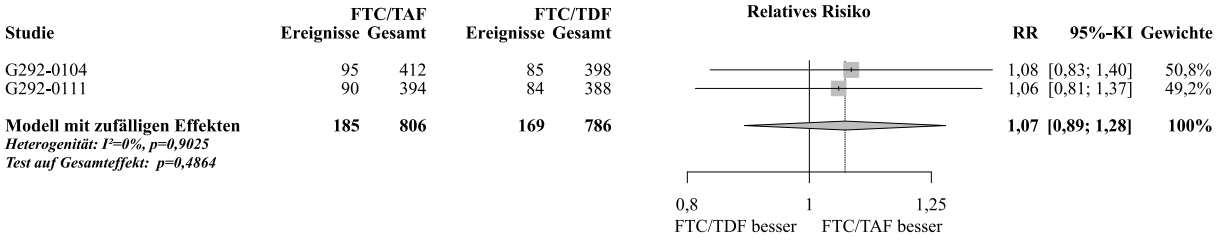


Abbildung 21: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,9026; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,09 [0,86; 1,38], p=0,4863). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für das RR (siehe Abbildung 21).

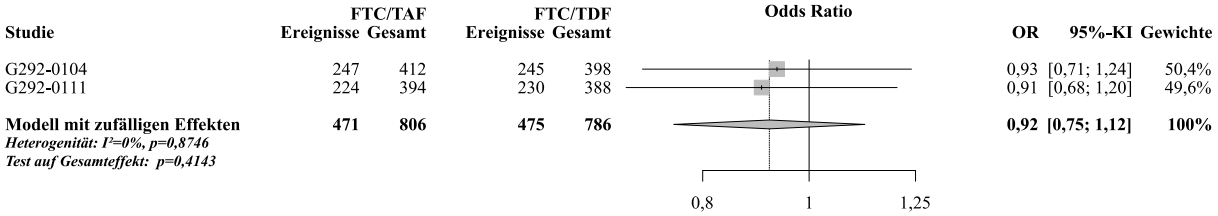


Abbildung 22: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Keine Veränderung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

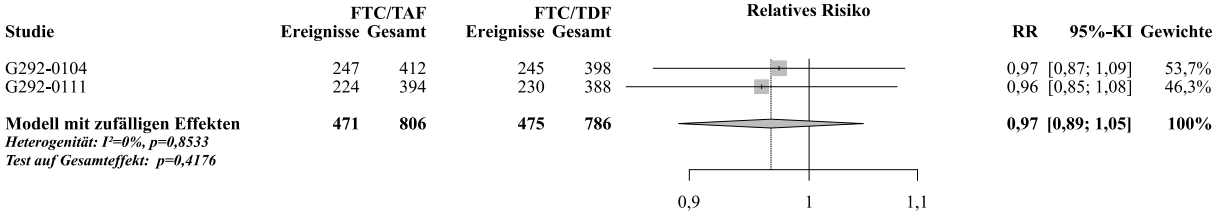


Abbildung 23: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Keine Veränderung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Keine Veränderung)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,8746; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,92 [0,75; 1,12], p=0,4143). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für das RR (siehe Abbildung 23).

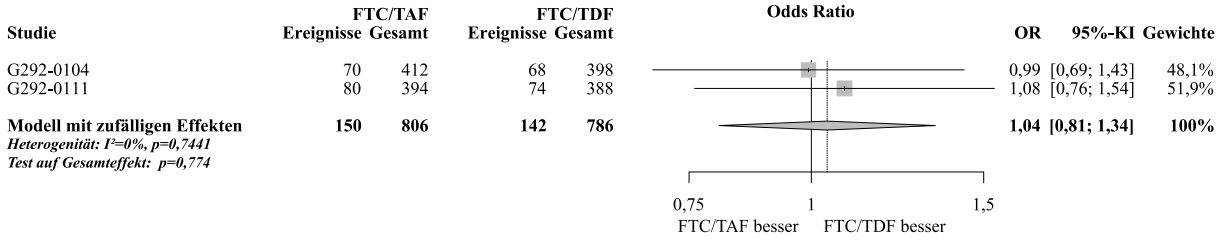


Abbildung 24: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

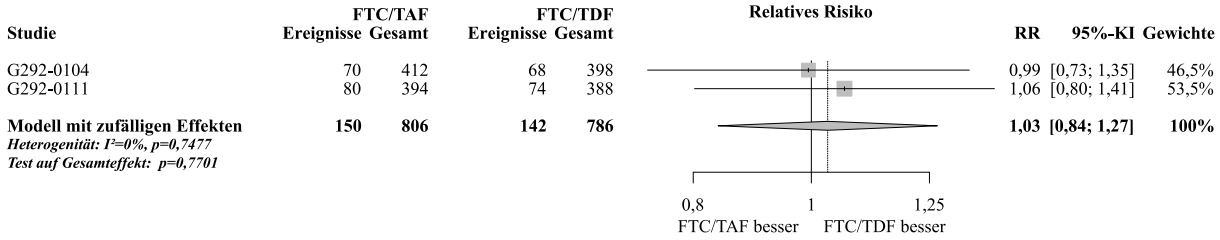


Abbildung 25: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,7441; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,04 [0,81; 1,34], p=0,7740). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für das RR (siehe Abbildung 25).

Woche 96

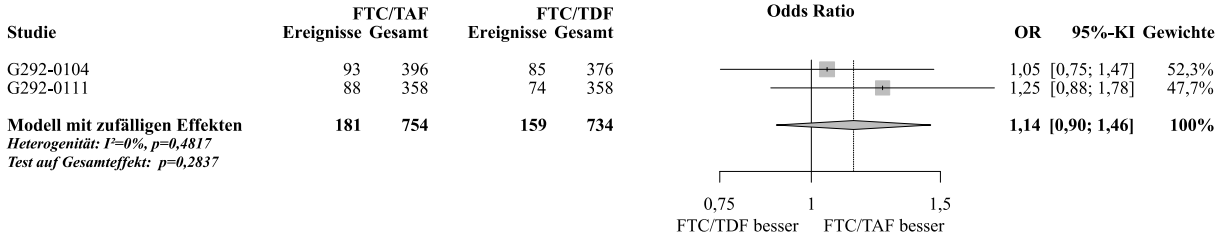


Abbildung 26: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

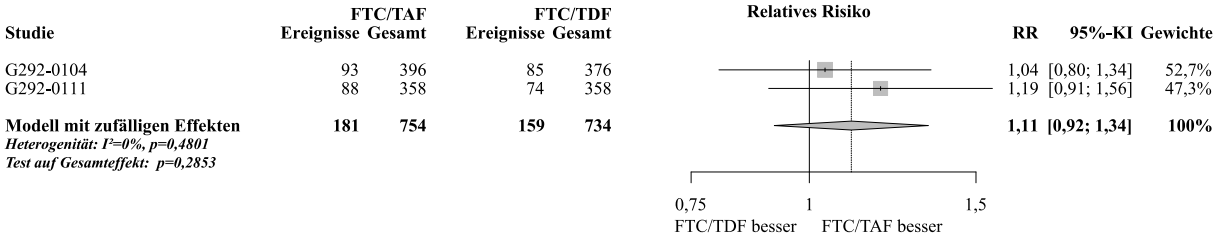


Abbildung 27: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung)** zeigt zu Woche 96 – bei homogener Datenlage (p=0,4817; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,14 [0,90; 1,46], p=0,2837). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für das RR (siehe Abbildung 27).

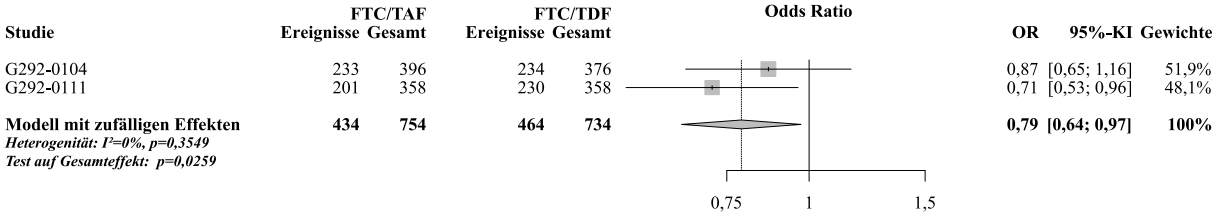


Abbildung 28: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Keine Veränderung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

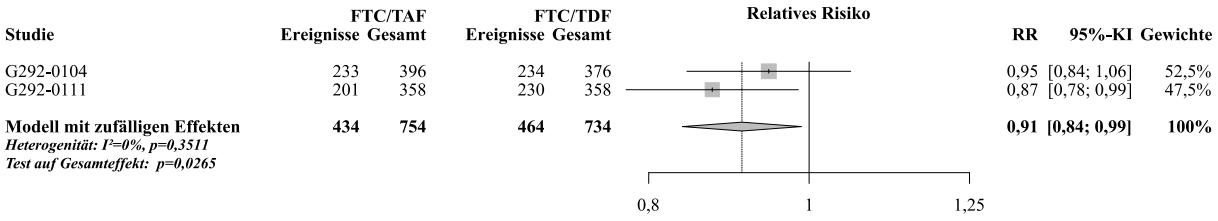


Abbildung 29: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Keine Veränderung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Keine Veränderung)** zeigt zu Woche 96 – bei homogener Datenlage (p=0,3549; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,79 [0,64; 0,97], p=0,0259). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für das RR (siehe Abbildung 29).

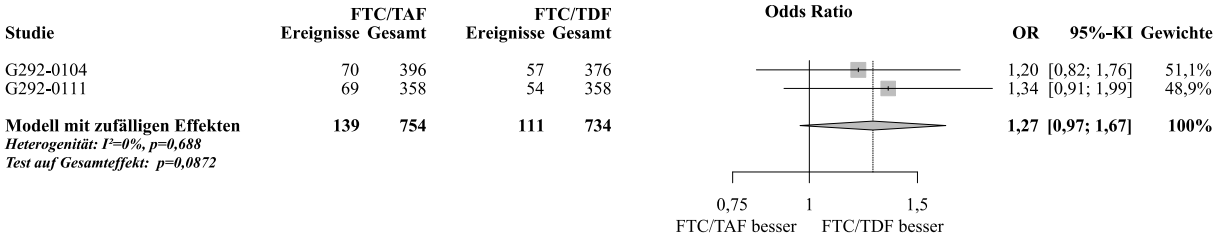


Abbildung 30: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

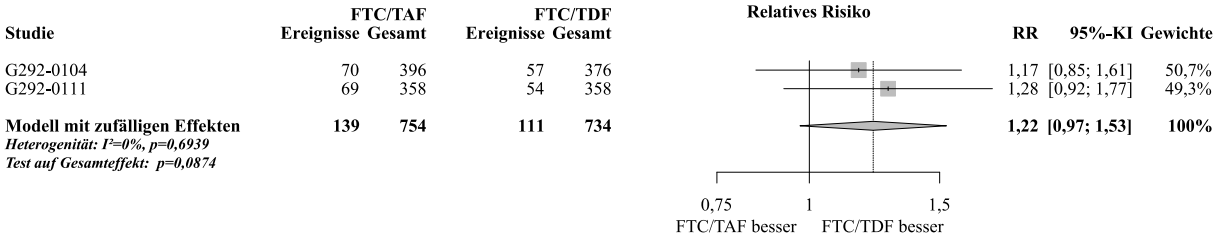


Abbildung 31: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung)** zeigt zu Woche 96 – bei homogener Datenlage (p=0,6880; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,27 [0,97; 1,67], p=0,0872). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für das RR (siehe Abbildung 31).

Veränderung EQ-5D-3L Index Score

Woche 48

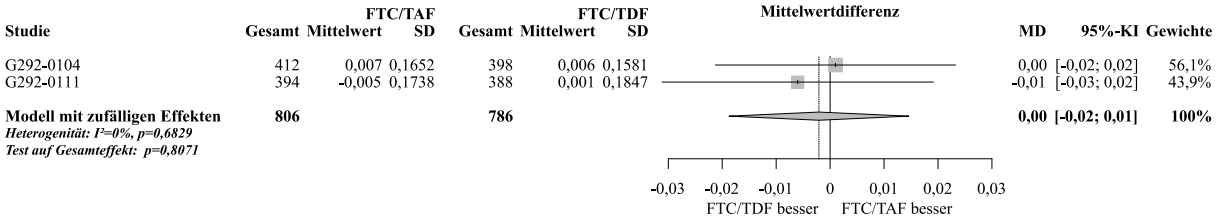


Abbildung 32: Meta-Analyse zu Veränderung EQ-5D-3L Index Score aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung EQ-5D-3L Index Score** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,6829; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,00 [-0,02; 0,01], p=0,8071).

Woche 96

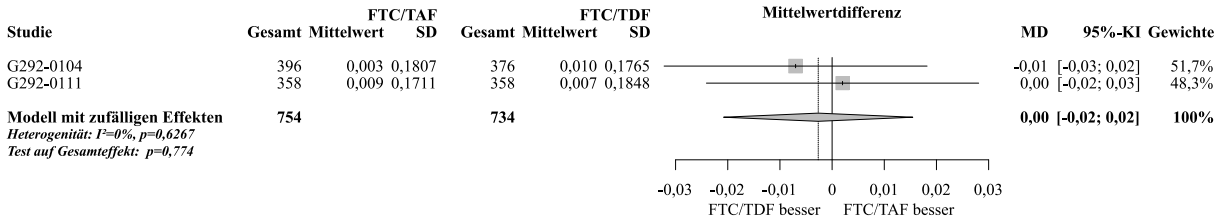


Abbildung 33: Meta-Analyse zu Veränderung EQ-5D-3L Index Score aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung EQ-5D-3L Index Score** zeigt zu Woche 96 – bei homogener Datenlage (p=0,6267; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,00 [-0,02; 0,02], p=0,7740).

Veränderung EQ VAS

Woche 48

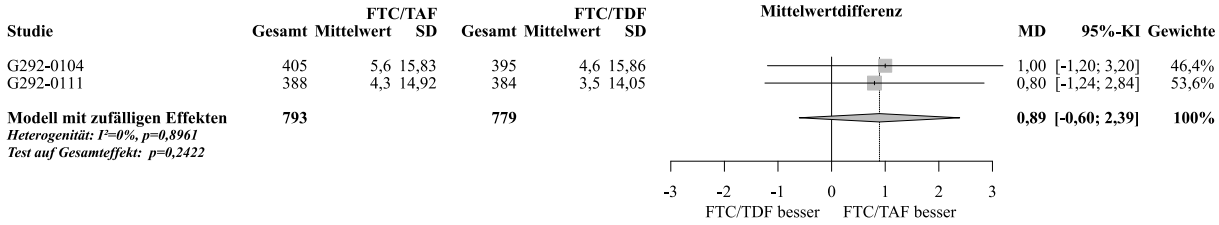


Abbildung 34: Meta-Analyse zu Veränderung EQ VAS aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung EQ VAS** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,8961; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,89 [-0,60; 2,39], p=0,2422).

Woche 96

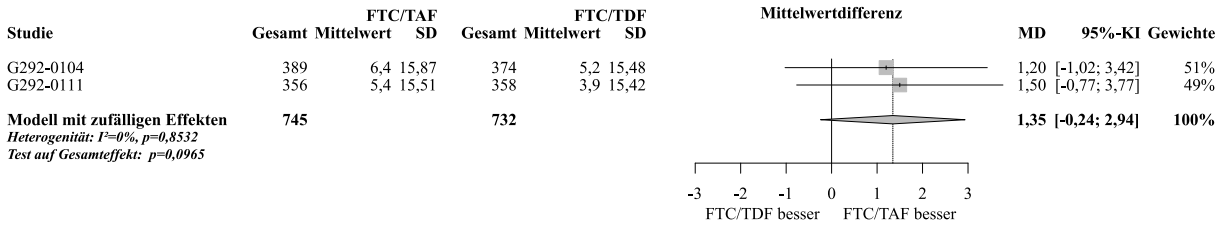


Abbildung 35: Meta-Analyse zu Veränderung EQ VAS aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung EQ VAS** zeigt zu Woche 96 – bei homogener Datenlage (p=0,8532; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 1,35 [-0,24; 2,94], p=0,0965).

Meta-Analyse (antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score

Woche 48

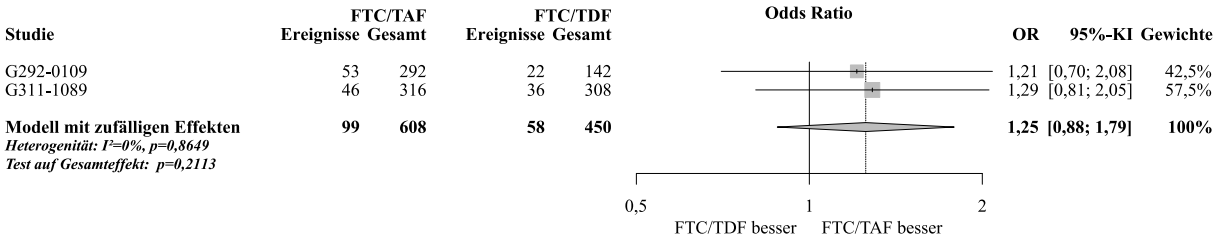


Abbildung 36: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

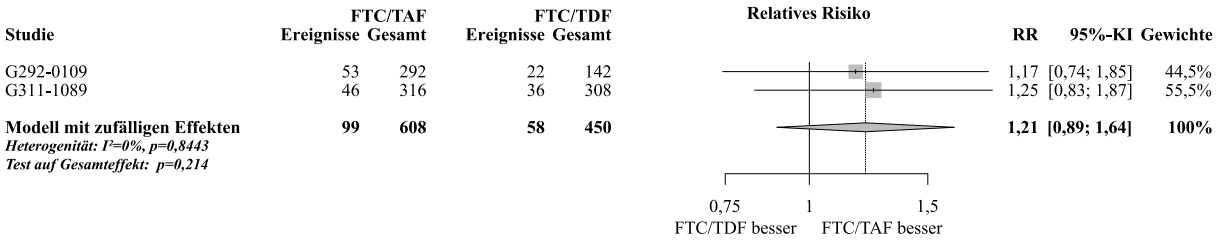


Abbildung 37: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,8649; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,25 [0,88; 1,79], p=0,2113). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für das RR (siehe Abbildung 37).

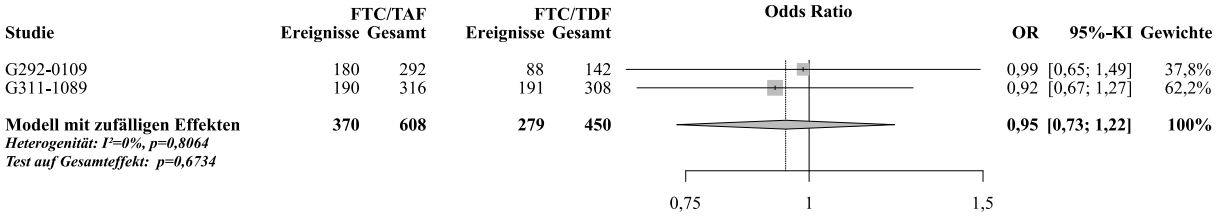


Abbildung 38: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Keine Veränderung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

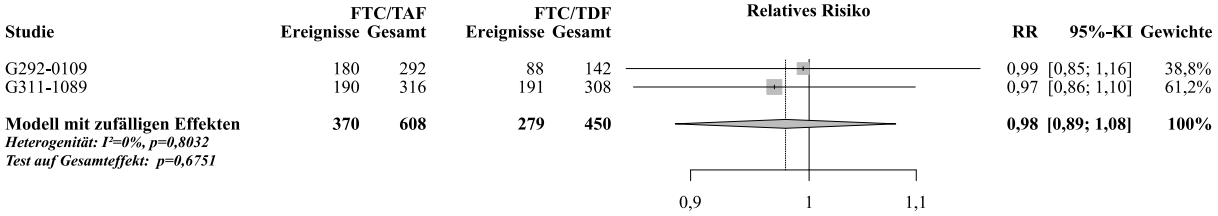


Abbildung 39: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Keine Veränderung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Keine Veränderung)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,8064; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,95 [0,73; 1,22], p=0,6734). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für das RR (siehe Abbildung 39).

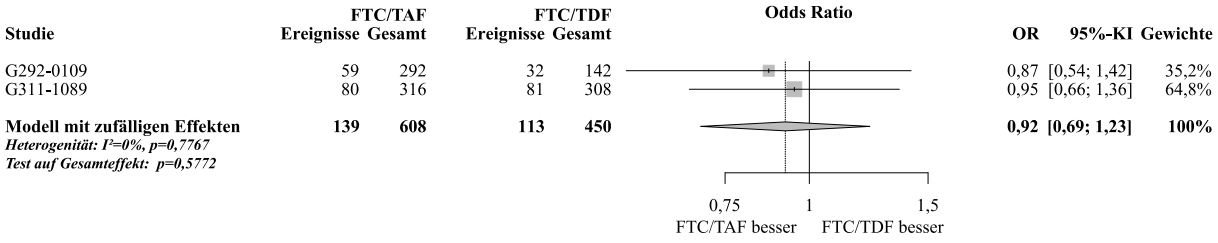


Abbildung 40: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

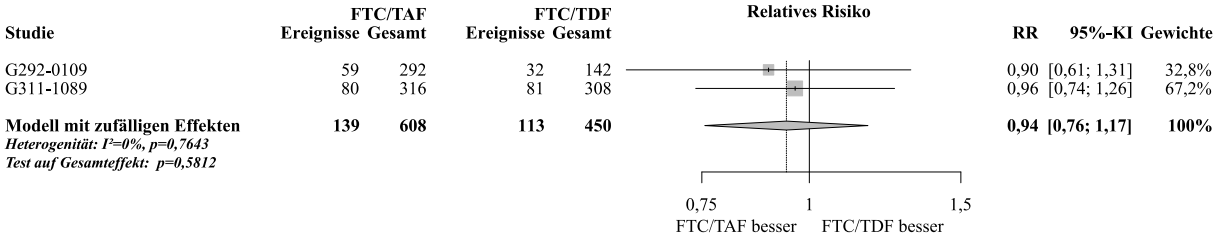


Abbildung 41: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,7767; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,92 [0,69; 1,23], p=0,5772). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für das RR (siehe Abbildung 41).

Veränderung EQ-5D-3L Index Score

Woche 48

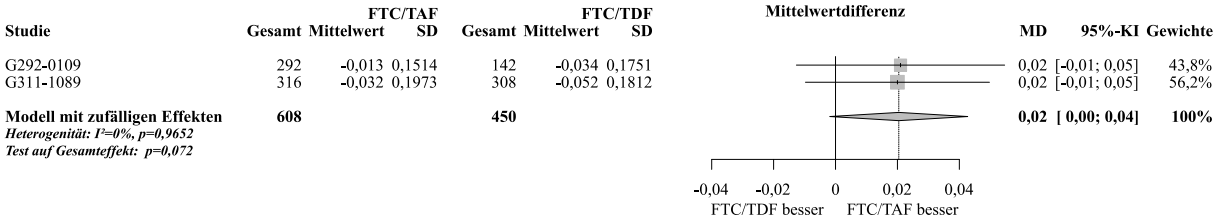


Abbildung 42: Meta-Analyse zu Veränderung EQ-5D-3L Index Score aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung EQ-5D-3L Index Score** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,9652; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,02 [0,00; 0,04], p=0,0720).

Veränderung EQ VAS

Woche 48

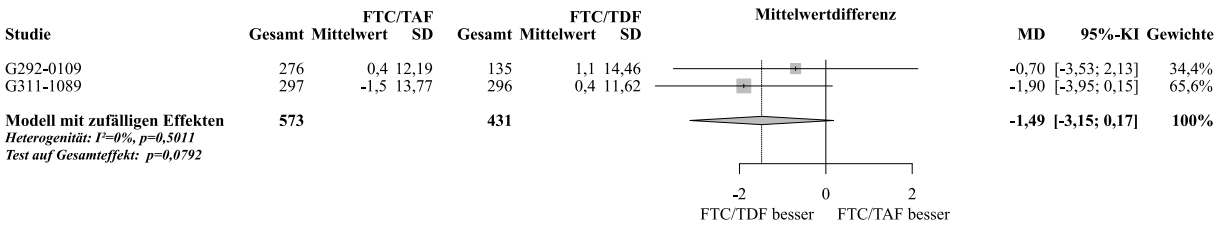


Abbildung 43: Meta-Analyse zu Veränderung EQ VAS aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung EQ VAS** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5011; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -1,49 [-3,15; 0,17], p=0,0792).

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-3L dient der Beschreibung und Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus Patientensicht [47, 49]. Der generische EQ-5D-3L Fragebogen ist ein allgemein anerkanntes, verlässliches und validiertes Messinstrument und zeigt gute Evidenz zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [50, 51]. 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. 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, nach der gemäß der Deutsch-Österreichischen Leitlinien regelmäßig gefragt werden sollte [10]. Die Ergebnisse zu diesem 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 4-54: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36

Studie	Operationalisierung
G292-0102	Nicht erfasst
G292-0104	Nicht erfasst
G292-0111	Nicht erfasst
G299-0102	Nicht erfasst
G292-0109 (STB-Stratum)	• 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

Studie	Operationalisierung
	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
G311-1089	• 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, STB=Stribild	

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 4-55: 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
Antiretroviral vorbehandelte Patienten						
In Kombination mit EVG/co						
G292-0109 (STB-Stratum)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)						
G311-1089	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, ITT=Intention-to-treat, STB=Stribild

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der SF-36 ist ein patientenberichteter Fragebogen, den die Patienten zu Baseline und alle 24 Wochen 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 Summenscores PCS und MCS stellen hier die primär relevante Analyse dar. Das Verzerrungspotenzial wird für diese Operationalisierung bewertet. Zusätzlich werden die Ergebnisse der Einzelitems dargestellt.

Tabelle 4-56: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (PCS und MCS) bis Woche 48

Studie	FTC/TAF	FTC/TDF
Antiretroviral vorbehandelte Patienten		
In Kombination mit EVG/co		
G292-0109 (STB-Stratum)	5,9%	5,9%
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)		
G311-1089	5,4%	5,8%

/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, ITT=Intention-to-treat, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Verzerrungspotenzial - Antiretroviral vorbehandelte Patienten

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor. Aufgrund der fehlenden Verblindung, da ein Einfluss der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

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.

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.

Antiretroviral vorbehandelte Patienten (Woche 48)

Tabelle 4-57: Ergebnisse zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109 (STB-Stratum), antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
G292-0109 (STB-Stratum)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
PCS					
FTC/TAF	295	55,0 (6,20)	288	-0,2 (6,07)	-0,60 [-2,00; 0,80], 0,4005
FTC/TDF	149	54,9 (6,64)	144	0,4 (7,41)	
MCS					
FTC/TAF	295	51,3 (9,06)	288	0,1 (8,69)	2,50 [0,73; 4,27], 0,0057 SMD: 0,28 [0,08; 0,49]
FTC/TDF	149	51,8 (9,40)	144	-2,4 (8,94)	
Körperliche Funktionsfähigkeit					
FTC/TAF	297	92,0 (16,43)	290	0,7 (16,03)	0,10 [-3,96; 4,16], 0,9615
FTC/TDF	149	90,5 (20,14)	145	0,6 (22,22)	
Körperliche Schmerzen					
FTC/TAF	299	83,8 (18,76)	291	-0,9 (19,14)	-0,20 [-4,34; 3,94], 0,9245
FTC/TDF	149	85,9 (19,22)	145	-0,7 (21,53)	
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung					
FTC/TAF	298	79,6 (15,68)	290	-1,0 (13,32)	-0,10 [-2,72; 2,52], 0,9405
FTC/TDF	149	79,2 (15,09)	145	-0,9 (13,09)	
Körperliche Rollenfunktion					
FTC/TAF	301	90,8 (17,93)	294	0,1 (18,44)	2,80 [-1,29; 6,89], 0,1792
FTC/TDF	149	91,8 (16,55)	145	-2,7 (21,5)	
Emotionale Rollenfunktion					
FTC/TAF	301	89,2 (19,12)	294	0,9 (20,04)	5,30 [1,15; 9,45], 0,0123 SMD: 0,26 [0,06; 0,46]
FTC/TDF	149	91,0 (17,32)	145	-4,4 (21,27)	
Soziale Funktionsfähigkeit					
FTC/TAF	301	87,9 (18,10)	294	0,1 (19,81)	3,00 [-0,80; 6,80], 0,1218
FTC/TDF	149	89,1 (18,11)	145	-2,9 (18,75)	
Psychisches Wohlbefinden					
FTC/TAF	300	78,6 (15,45)	293	-0,4 (15,13)	3,50 [0,33; 6,67], 0,0305 SMD: 0,23 [0,03; 0,43]
FTC/TDF	149	78,5 (16,14)	144	-3,9 (16,26)	

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
G292-0109 (STB-Stratum)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Vitalität					
FTC/TAF	300	70,2 (17,01)	293	-0,1 (16,83)	2,40 [-0,95; 5,75], 0,1598
FTC/TDF	149	69,7 (19,61)	144	-2,5 (16,75)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MCS=Mentaler Summenscore, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, PCS=Körperlicher Summenscore, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF hinsichtlich der Items Veränderung MCS (MD [95%-KI]: 2,50 [0,73; 4,27], p=0,0057; SMD [95%-KI]: 0,28 [0,08; 0,49]), Veränderung Emotionale Rollenfunktion (MD [95%-KI]: 5,30 [1,15; 9,45], p=0,0123; SMD [95%-KI]: 0,26 [0,06; 0,46]) und Veränderung Psychisches Wohlbefinden (MD [95%-KI]: 3,50 [0,33; 6,67], p=0,0305; SMD [95%-KI]: 0,23 [0,03; 0,43]). Anhand der SMD zeigt sich jedoch, dass keiner dieser Unterschiede einen klinisch relevanten Unterschied darstellt.

Tabelle 4-58: Ergebnisse zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 aus RCT mit dem zbAM (Studie G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
G311-1089	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
PCS					
FTC/TAF	331	52,2 (8,52)	315	-0,8 (7,11)	-0,80 [-1,82; 0,22], 0,1238
FTC/TDF	329	52,6 (8,13)	311	0,0 (5,84)	
MCS					
FTC/TAF	331	50,7 (9,50)	315	-1,9 (9,58)	0,20 [-1,30; 1,70], 0,7939
FTC/TDF	329	51,2 (9,77)	311	-2,1 (9,57)	
Körperliche Funktionsfähigkeit					
FTC/TAF	331	87,1 (21,26)	316	-1,3 (20,05)	-2,20 [-5,27; 0,87], 0,1600
FTC/TDF	329	86,4 (21,49)	312	0,9 (19,18)	
Körperliche Schmerzen					
FTC/TAF	331	76,3 (24,16)	316	-1,7 (23,18)	0,50 [-2,83; 3,83], 0,7684
FTC/TDF	329	78,7 (23,15)	312	-2,2 (19,22)	
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung					
FTC/TAF	331	74,5 (18,62)	316	-2,5 (15,83)	-1,30 [-3,67; 1,07], 0,2830
FTC/TDF	329	75,6 (20,25)	312	-1,2 (14,49)	

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
G311-1089	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Körperliche Rollenfunktion					
FTC/TAF	331	85,8 (21,79)	316	-4,1 (20,59)	-1,20 [-4,30; 1,90], 0,4473
FTC/TDF	329	87,4 (20,57)	312	-2,9 (18,96)	
Emotionale Rollenfunktion					
FTC/TAF	331	86,6 (19,62)	316	-2,5 (22,49)	0,60 [-2,75; 3,95], 0,7256
FTC/TDF	329	87,9 (20,47)	312	-3,1 (20,31)	
Soziale Funktionsfähigkeit					
FTC/TAF	331	85,3 (21,37)	316	-5,1 (22,65)	-1,90 [-5,37; 1,57], 0,2831
FTC/TDF	329	85,0 (22,14)	312	-3,2 (21,70)	
Psychisches Wohlbefinden					
FTC/TAF	331	76,7 (16,43)	315	-2,6 (15,54)	0,50 [-2,14; 3,14], 0,7100
FTC/TDF	329	77,6 (16,83)	311	-3,1 (18,00)	
Vitalität					
FTC/TAF	331	66,9 (18,91)	315	-5,1 (17,46)	-1,80 [-4,47; 0,87], 0,1865
FTC/TDF	329	68,2 (19,03)	311	-3,3 (16,63)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MCS=Mentaler Summenscore, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, PCS=Körperlicher Summenscore, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Hinsichtlich keiner der Summen- oder Einzeldomänen besteht ein 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.

Die beiden Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten zeigen hohe klinische Homogenität untereinander (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Sowohl hinsichtlich der Studien- bzw. Zielpopulationen (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) als auch hinsichtlich

des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoperationalisierungen, etc.) sind sich diese Studien sehr ähnlich, so dass sie in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können.

Im Falle statistischer Heterogenität in den Meta-Analysen zu antiretroviral vorbehandelten Patienten, wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation zur Zusatznutzenableitung nicht herangezogen. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen basierend auf beiden Studien durchgeführt.

Grundsätzlich gilt bei statistisch signifikanter Heterogenität, dass im Falle gleichgerichteter Effekte und statistisch signifikanter Ergebnisse in beiden in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen wird, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer hatten.

Meta-Analyse (antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Woche 48

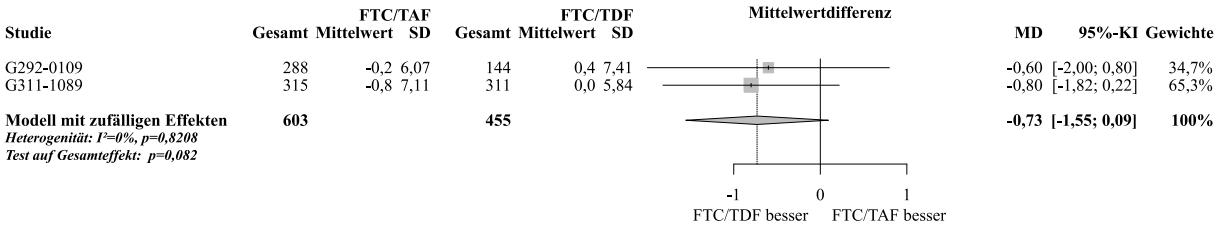


Abbildung 44: Meta-Analyse zu Veränderung PCS (SF-36) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung PCS (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,8208; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -0,73 [-1,55; 0,09], p=0,0820).

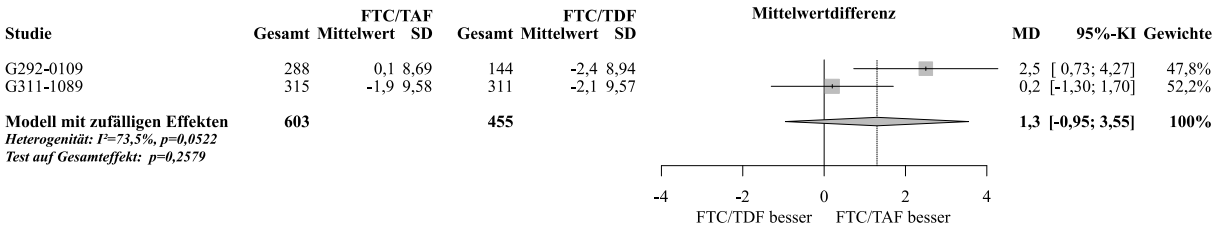


Abbildung 45: Meta-Analyse zu Veränderung MCS (SF-36) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung MCS (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei heterogener Datenlage (p=0,0522; I^2=73,5%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den

Behandlungen (MD [95%-KI]: 1,30 [-0,95; 3,55], p=0,2579). Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

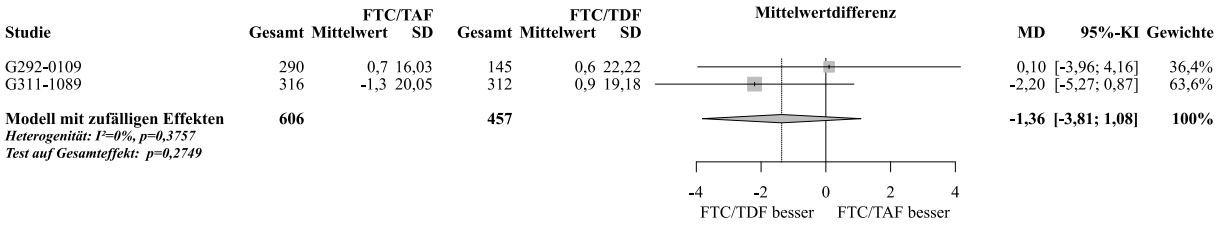


Abbildung 46: Meta-Analyse zu Veränderung Körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung Körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,3757; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -1,36 [-3,81; 1,08], p=0,2749).

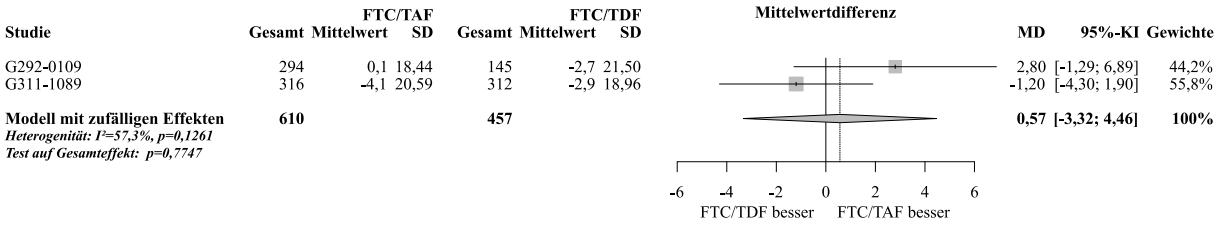


Abbildung 47: Meta-Analyse zu Veränderung Körperliche Rollenfunktion (SF-36) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung Körperliche Rollenfunktion (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei heterogener Datenlage (p=0,1261; I^2=57,3%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,57 [-3,32; 4,46], p=0,7747).

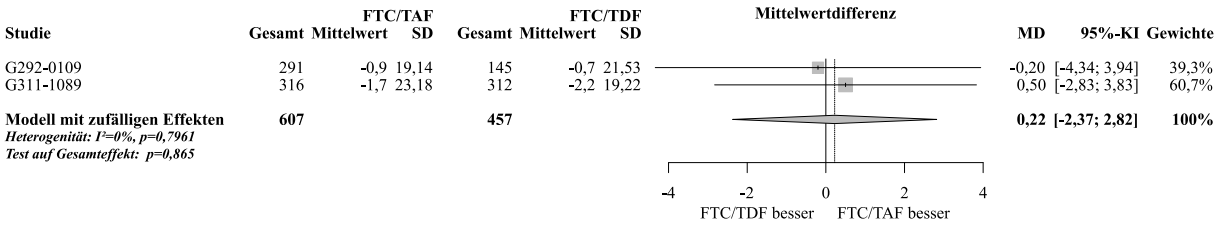


Abbildung 48: Meta-Analyse zu Veränderung Körperliche Schmerzen (SF-36) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung Körperliche Schmerzen (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,7961; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,22 [-2,37; 2,82], p=0,8650).

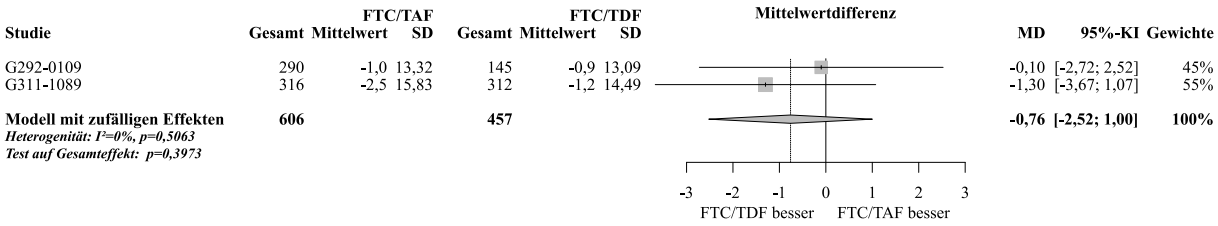


Abbildung 49: Meta-Analyse zu Veränderung Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (SF-36) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,5063; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -0,76 [-2,52; 1,00], p=0,3973).

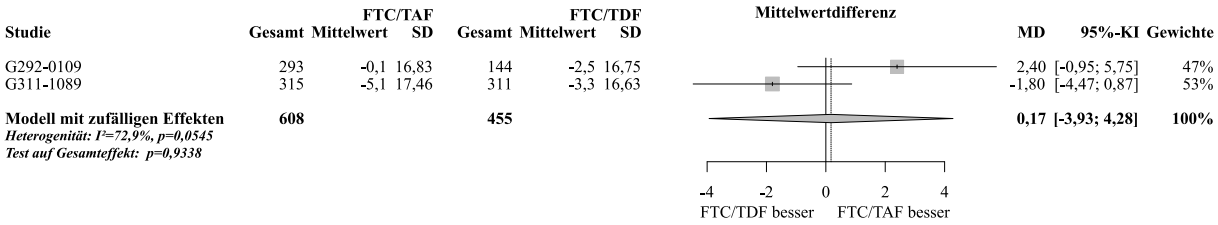


Abbildung 50: Meta-Analyse zu Veränderung Vitalität (SF-36) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung Vitalität (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei heterogener Datenlage (p=0,0545; I^2=72,9%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,17 [-3,93; 4,28], p=0,9338).

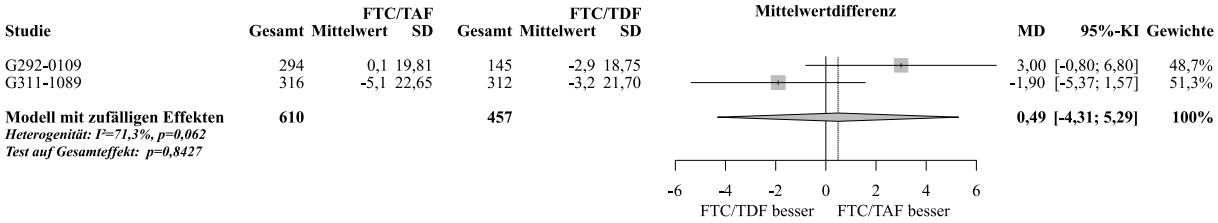


Abbildung 51: Meta-Analyse zu Veränderung Soziale Funktionsfähigkeit (SF-36) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung Soziale Funktionsfähigkeit (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei heterogener Datenlage (p=0,0620; I^2=71,3%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,49 [-4,31; 5,29], p=0,8427).

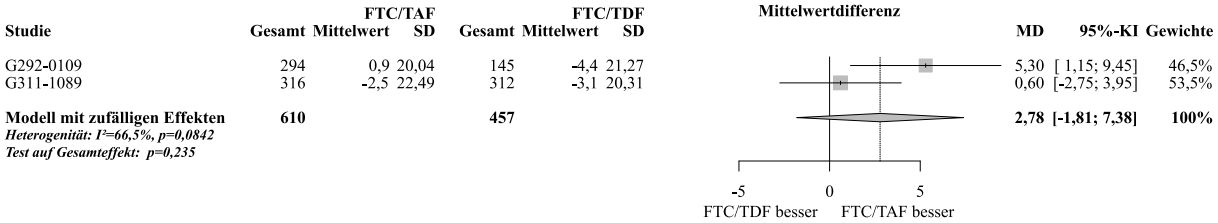


Abbildung 52: Meta-Analyse zu Veränderung Emotionale Rollenfunktion (SF-36) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung Emotionale Rollenfunktion (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei heterogener Datenlage (p=0,0842; I^2=66,5%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 2,78 [-1,81; 7,38], p=0,2350).

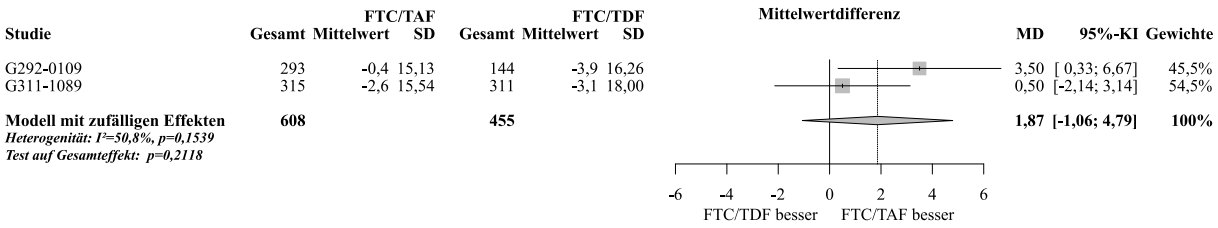


Abbildung 53: Meta-Analyse zu Veränderung Psychisches Wohlbefinden (SF-36) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung Psychisches Wohlbefinden (SF-36)** zeigt zu Woche 48 – bei heterogener Datenlage (p=0,1539; I^2=50,8%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 1,87 [-1,06; 4,79], p=0,2118).

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 [52, 53]. 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. 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, nach denen gemäß der Deutsch-Österreichischen Leitlinien regelmäßig gefragt werden sollte [10]. Die Ergebnisse zu diesem 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 4-59: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
G292-0102	Anteil Patienten, mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis +30 Tage bzw. mittlere/prozentuale Veränderung relevanter Parameter ab Baseline. Folgende Ereignisse bzw. Parameter sind 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) • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) • Nierenerkrankungen o Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) ▪ insbesondere Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)

Studie	Operationalisierung
	o Nierenfunktionsstörungen Mittlere Veränderung ab Baseline der ▪ $eGFR_{CG}$ (mL/min) ▪ $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ (mL/min/1,73m^2) o Strukturelle Nierenschädigungen ▪ Mittlere Veränderung ab Baseline der - UACR (mg/g) - UPCR (mg/g) - U-RBP:CR (µg/g) - U-B2M:CR (µg/g) ▪ Verbesserung (Baseline: ≥30 mg/g, Woche 48: <30 mg/g) bzw. Verschlechterung (Baseline: <30 mg/g, Woche 48: ≥30 mg/g) UACR ▪ Verbesserung (Baseline: ≥150 mg/g, Woche 48: <150 mg/g) bzw. Verschlechterung (Baseline: <150 mg/g, Woche 48: ≥150 mg/g) UPCR[a] • Augenerkrankungen (SOC) • Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen o Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) o Osteoporose (PT) o Osteopenie (PT) o Veränderungen der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule ▪ Prozentuale Veränderung ab Baseline (in %) ▪ Knochendichte-Abnahme >5% ▪ Veränderung des klinischen Status der Knochendichte: Normal bei Baseline zu Osteopenie oder Osteoporose • 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 bzw. mittlere/prozentuale Veränderung relevanter Parameter ab Baseline. Folgende Ereignisse bzw. Parameter sind 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) • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) • Nierenerkrankungen o Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) ▪ insbesondere Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) o Nierenfunktionsstörungen Mittlere Veränderung ab Baseline und Abnahme ab Baseline von mindestens 25% der ▪ $eGFR_{CG}$ (mL/min)

Studie	Operationalisierung
	▪ $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ (mL/min/1,73m^2) o Strukturelle Nierenschädigungen ▪ Mittlere Veränderung ab Baseline der - UACR (mg/g) - UPCR (mg/g) - U-RBP:CR (µg/g) - U-B2M:CR (µg/g) ▪ Verbesserung (Baseline: ≥30 mg/g, Woche 48/96: <30 mg/g) bzw. Verschlechterung (Baseline: <30 mg/g, Woche 48/96: ≥30 mg/g) UACR ▪ Verbesserung (Baseline: ≥200 mg/g, Woche 48/96: <200 mg/g) bzw. Verschlechterung (Baseline: <200 mg/g, Woche 48/96: ≥200 mg/g) UPCR[a] • Augenerkrankungen (SOC) • Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen o Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) o Osteoporose (PT) o Osteopenie (PT) o Veränderungen der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule ▪ Prozentuale Veränderung ab Baseline (in %) ▪ Knochendichte-Abnahme >5% ▪ Veränderung des klinischen Status der Knochendichte: Normal bei Baseline zu Osteopenie oder Osteoporose • Ergänzend: Health Utilization Assessment o Hospitalisierungen o Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems o Ungeplante Besuche beim Spezialisten • Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)
G292-0111	Anteil Patienten, mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis +30 Tage bzw. mittlere/prozentuale Veränderung relevanter Parameter ab Baseline. Folgende Ereignisse bzw. Parameter sind 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) • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) • Nierenerkrankungen o Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) ▪ insbesondere Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) o Nierenfunktionsstörungen Mittlere Veränderung ab Baseline und Abnahme ab Baseline von mindestens

Studie	Operationalisierung
	25% der ▪ $eGFR_{CG}$ (mL/min) ▪ $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ (mL/min/1,73m^2) o Strukturelle Nierenschädigungen ▪ Mittlere Veränderung ab Baseline der - UACR (mg/g) - UPCR (mg/g) - U-RBP:CR (µg/g) - U-B2M:CR (µg/g) ▪ Verbesserung (Baseline: ≥30 mg/g, Woche 48/96: <30 mg/g) bzw. Verschlechterung (Baseline: <30 mg/g, Woche 48/96: ≥30 mg/g) UACR ▪ Verbesserung (Baseline: ≥200 mg/g, Woche 48/96: <200 mg/g) bzw. Verschlechterung (Baseline: <200 mg/g, Woche 48/96: ≥200 mg/g) UPCR[a] • Augenerkrankungen (SOC) • Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen o Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) o Osteoporose (PT) o Osteopenie (PT) o Veränderungen der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule ▪ Prozentuale Veränderung ab Baseline (in %) ▪ Knochendichte-Abnahme >5% ▪ Veränderung des klinischen Status der Knochendichte: Normal bei Baseline zu Osteopenie oder Osteoporose • Ergänzend: Health Utilization Assessment o Hospitalisierungen o Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems o Ungeplante Besuche beim Spezialisten • Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)
G299-0102	Anteil Patienten, mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis +30 Tage bzw. mittlere/prozentuale Veränderung relevanter Parameter ab Baseline. Folgende Ereignisse bzw. Parameter sind 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) • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) • Nierenerkrankungen o Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) ▪ insbesondere Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)

Studie	Operationalisierung
	o Nierenfunktionsstörungen Mittlere Veränderung ab Baseline der ▪ $eGFR_{CG}$ (mL/min) ▪ $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ (mL/min/1,73m^2) o Strukturelle Nierenschädigungen ▪ Mittlere Veränderung ab Baseline der - UACR (mg/g) - UPCR (mg/g) - U-RBP:CR (µg/g) - U-B2M:CR (µg/g) ▪ Verbesserung (Baseline: ≥30 mg/g, Woche 48: <30 mg/g) bzw. Verschlechterung (Baseline: <30 mg/g, Woche 48: ≥30 mg/g) UACR ▪ Verbesserung (Baseline: ≥150 mg/g, Woche 48: <150 mg/g) bzw. Verschlechterung (Baseline: <150 mg/g, Woche 48: ≥150 mg/g) UPCR[a] • Augenerkrankungen (SOC) • Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen o Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) o Osteoporose (PT) o Osteopenie (PT) o Veränderungen der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule ▪ Prozentuale Veränderung ab Baseline (in %) ▪ Knochendichte-Abnahme >5% ▪ Veränderung des klinischen Status der Knochendichte: Normal bei Baseline zu Osteopenie oder Osteoporose • Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)
G292-0109 (STB-Stratum)	Anteil Patienten, mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis +30 Tage bzw. mittlere/prozentuale Veränderung relevanter Parameter ab Baseline. Folgende Ereignisse bzw. Parameter sind 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) • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) • Nierenerkrankungen o Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) ▪ insbesondere Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) o Nierenfunktionsstörungen Mittlere Veränderung ab Baseline und Abnahme ab Baseline von mindestens 25% der ▪ $eGFR_{CG}$ (mL/min)

Studie	Operationalisierung
	▪ $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ (mL/min/1,73m^2) o Strukturelle Nierenschädigungen ▪ Mittlere Veränderung ab Baseline der - UACR (mg/g) - UPCR (mg/g) - U-RBP:CR (µg/g) - U-B2M:CR (µg/g) ▪ Verbesserung (Baseline: ≥30 mg/g, Woche 48: <30 mg/g) bzw. Verschlechterung (Baseline: <30 mg/g, Woche 48: ≥30 mg/g) UACR ▪ Verbesserung (Baseline: ≥200 mg/g, Woche 48: <200 mg/g) bzw. Verschlechterung (Baseline: <200 mg/g, Woche 48: ≥200 mg/g) UPCR[a] • Augenerkrankungen (SOC) • Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen o Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) o Osteoporose (PT) o Osteopenie (PT) o Veränderungen der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule ▪ Prozentuale Veränderung ab Baseline (in %) ▪ Knochendichte-Abnahme >5% ▪ Veränderung des klinischen Status der Knochendichte: Normal bei Baseline zu Osteopenie oder Osteoporose • Ergänzend: Health Utilization Assessment o Hospitalisierungen o Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems o Ungeplante Besuche beim Spezialisten • Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)
G311-1089	Anteil Patienten, mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis +30 Tage bzw. mittlere/prozentuale Veränderung relevanter Parameter ab Baseline. Folgende Ereignisse bzw. Parameter sind 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) • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) • Nierenerkrankungen o Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) ▪ insbesondere Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) o Nierenfunktionsstörungen Mittlere Veränderung ab Baseline der ▪ $eGFR_{CG}$ (mL/min)

Studie	Operationalisierung
	▪ $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ (mL/min/1,73m^2) o Strukturelle Nierenschädigungen ▪ Mittlere Veränderung ab Baseline der - UACR (mg/g) - UPCR (mg/g) - U-RBP:CR (µg/g) - U-B2M:CR (µg/g) ▪ Verbesserung (Baseline: ≥30 mg/g, Woche 48: <30 mg/g) bzw. Verschlechterung (Baseline: <30 mg/g, Woche 48: ≥30 mg/g) UACR ▪ Verbesserung (Baseline: ≥200 mg/g, Woche 48: <200 mg/g) bzw. Verschlechterung (Baseline: <200 mg/g, Woche 48: ≥200 mg/g) UPCR[a] • Augenerkrankungen (SOC) • Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen o Knochenfrakturen (SMQ) o Osteoporose (PT) o Osteopenie (PT) o Veränderungen der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule ▪ Prozentuale Veränderung ab Baseline (in %) ▪ Knochendichte-Abnahme ≥5% ▪ Veränderung des klinischen Status der Knochendichte: Normal bei Baseline zu Osteopenie oder Osteoporose • Ergänzend: Health Utilization Assessment o Hospitalisierungen o Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems o Ungeplante Besuche beim Spezialisten • Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

[a] Die unterschiedlichen Schwellenwerte ergeben sich aus unterschiedlichen, jedoch gleichermaßen relevanten Leitlinien: Gemäß KDIGO wird ein Cut-Off für die UPCR von 150 mg/g empfohlen, während die IDSA in ihren Leitlinien zum Management der CKD bei HIV-Infizierten einen etwas konservativeren Schwellenwert von 200 mg/g empfiehlt. In den Phase II-Studien wurde der KDIGO-Schwellenwert von 150 mg/g verwendet, in den Phase III-Studien der IDSA-Schwellenwert von 200 mg/g.

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, CKD=Chronische Nierenerkrankung, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (Kreatinin-Clearance), $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$=Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI, EMA=European Medicines Agency, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HLGT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, IDSA=Infectious Diseases Society of America, KDIGO=Kidney Disease Improving Global Outcomes, PT=Preferred Term, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse, STB=Stribild, UACR=Albumin/ Kreatinin-Ratio im Urin, U-B2M:CR=Beta-2-Mikroglobulin/ Kreatinin-Ratio im Urin, UPCR=Protein/ Kreatinin-Ratio im Urin, U-RBP:CR=Retinolbindendes Protein/ Kreatinin-Ratio im Urin

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 4-60: 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
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten						
In Kombination mit EVG/co						
G292-0102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
G292-0104	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
G292-0111	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
In Kombination mit DRV/co						
G299-0102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Antiretroviral vorbehandelte Patienten						
In Kombination mit EVG/co						
G292-0109 (STB-Stratum)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)						
G311-1089	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, ITT=Intention-to-treat, STB=Stribild

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unerwünschte Ereignisse wurden in den 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 bzw. die mittlere/prozentuale Veränderung relevanter Parameter ab Baseline. Folgende Ereignisse bzw. Parameter 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)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
- Nierenerkrankungen:
  - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC); insbesondere Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)
  - Nierenfunktionsstörungen:
    - **Mittlere Veränderung ab Baseline der**
      - **$eGFR_{CG}$**
      - $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$
    - Abnahme $eGFR_{CG}$ bzw. $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25%
  - Strukturelle Nierenschädigungen
    - **Mittlere Veränderung ab Baseline der**
      - **UACR**
      - **UPCR**
      - U-RBP:CR
      - U-B2M:CR
    - Verbesserung (Baseline: ≥30 mg/g, Woche 48: <30 mg/g) bzw. Patienten mit Verschlechterung (Baseline: <30 mg/g, Woche 48: ≥30 mg/g) UACR
    - Verbesserung (Baseline: ≥200 mg/g, Woche 48: <200 mg/g) bzw. Patienten mit Verschlechterung (Baseline: <200 mg/g, Woche 48: ≥200 mg/g) UPCR
- Augenerkrankungen (SOC)
- Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen:
  - Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)
  - Osteoporose (PT)
  - Osteopenie (PT)
  - **Veränderungen der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule**
    - **Prozentuale Veränderung ab Baseline (in %)**
    - Knochendichte-Abnahme >5% (bzw. ≥5% in Studie G311-1089)
    - Veränderung Klinischer Status Knochendichte: Normal bei Baseline zu Osteopenie oder Osteoporose
- Ergänzend: Health Utilization Assessment
- Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

Zu den Parametern Nierenerkrankungen und Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen werden neben der auf der MedDRA-Kodierung basierten Betrachtung der Ereignisse auch verschiedene stetige und kategoriale Analysen dargestellt. Die Nichtberücksichtigungsanteile in diesen Analysen werden für die jeweilig primär relevante Analyse bewertet, die in der obigen Auflistung fett gedruckt wurde. Die weiteren Analysen sind Sensitivitätsanalysen. Subgruppenanalysen für Nierenerkrankungen und Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen werden für die auf der MedDRA-Kodierung basierte Erfassung und den primär relevanten Analysen zu den Surrogatparametern durchgeführt. Außerdem werden für Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$, Veränderung U-B2M:CR und Veränderung U-RBP:CR aufgrund der großen Bedeutung dieser Parameter ebenfalls Subgruppenanalysen durchgeführt: Ebenso wie die als primärer Nierenfunktionsparameter festgelegte $eGFR_{CG}$ ist auch die Bestimmung der Nierenfunktion gemäß $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ eine valide und breit verwendete Methode – diese stellt damit eine gute Möglichkeit zur Überprüfung der Robustheit der Daten zur Nierenfunktion dar. Sowohl B2M als auch RBP sind niedrigmolekulare Proteine, die physiologisch im Tubulus rückresorbiert werden – ihr Auftreten im Urin ist somit ein guter Indikator für das Vorliegen einer tubulären Schädigung. Da die in der zVT enthaltene Substanz TDF mit tubulärer Toxizität assoziiert ist, stellen gerade auch diese beiden Parameter relevante Surrogatendpunkte für die Bewertung von TAF im Vergleich zu TAF dar.

Die Nichtberücksichtigungsanteile der Analysen sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-61: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$ bis Woche 48

Studie	FTC/TAF	FTC/TDF
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten		
In Kombination mit EVG/co		
G292-0102[a]	6,3%	5,2%
G292-0104[a]	4,6%	6,3%
G292-0111[a]	5,8%	7,8%
In Kombination mit DRV/co		
G299-0102 (Woche 60)	20,4%	16,0%
Antiretroviral vorbehandelte Patienten		
In Kombination mit EVG/co		
G292-0109 (STB-Stratum)	1,6%	2,6%

Studie	FTC/TAF	FTC/TDF
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)		
G311-1089	4,8%	6,1%

[a] Basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt

/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-62: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$ bis Woche 96

Studie	FTC/TAF	FTC/TDF
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten		
In Kombination mit EVG/co		
G292-0104	8,5%	11,3%
G292-0111	13,7%	14,9%

/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-63: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Veränderung UACR bis Woche 48

Studie	FTC/TAF	FTC/TDF
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten		
In Kombination mit EVG/co		
G292-0102[a]	7,1%	8,6%
G292-0104[a]	9,2%	10,9%
G292-0111[a]	9,7%	11,0%
In Kombination mit DRV/co		
G299-0102 (Woche 72)	22,3%	16,0%
Antiretroviral vorbehandelte Patienten		
In Kombination mit EVG/co		
G292-0109 (STB-Stratum)	2,3%	3,9%
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)		
G311-1089	3,9%	3,6%

[a] Basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt

/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-64: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Veränderung UPCR bis Woche 48

Studie	FTC/TAF	FTC/TDF
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten		
In Kombination mit EVG/co		
G292-0102[a]	7,1%	8,6%
G292-0104[a]	5,1%	6,9%
G292-0111[a]	5,8%	8,3%
In Kombination mit DRV/co		
G299-0102 (Woche 72)	22,3%	16,0%
Antiretroviral vorbehandelte Patienten		
In Kombination mit EVG/co		
G292-0109 (STB-Stratum)	1,3%	2,6%
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)		
G311-1089	6,3%	5,5%

[a] Basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt

/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-65: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Veränderung UACR bis Woche 96

Studie	FTC/TAF	FTC/TDF
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten		
In Kombination mit EVG/co		
G292-0104	10,1%	12,3%
G292-0111	12,8%	16,3%

/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-66: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Veränderung UPCR bis Woche 96

Studie	FTC/TAF	FTC/TDF
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten		
In Kombination mit EVG/co		
G292-0104	9,0%	11,6%
G292-0111	14,4%	15,9%

/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-67: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte bis Woche 48

Studie	FTC/TAF	FTC/TDF
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten		
In Kombination mit EVG/co		
G292-0102[a]	14,3%	6,7%
G292-0104[a]	7,1%	8,8%
G292-0111[a]	10,2%	10,3%
In Kombination mit DRV/co		
G299-0102	20,4%	6,0%
Antiretroviral vorbehandelte Patienten		
In Kombination mit EVG/co		
G292-0109 (STB-Stratum)	8,2%	7,2%
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)		
G311-1089	9,9%	8,2%

[a] Basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt

/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-68: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule bis Woche 48

Studie	FTC/TAF	FTC/TDF
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten		
In Kombination mit EVG/co		
G292-0102[a]	11,6%	3,4%
G292-0104[a]	7,6%	8,3%
G292-0111[a]	8,8%	9,4%
In Kombination mit DRV/co		
G299-0102	19,4%	6,0%
Antiretroviral vorbehandelte Patienten		
In Kombination mit EVG/co		
G292-0109 (STB-Stratum)	15,3%	7,2%
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)		
G311-1089	9,9%	7,3%

[a] Basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt

/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-69: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte bis Woche 96

Studie	FTC/TAF	FTC/TDF
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten		
In Kombination mit EVG/co		
G292-0104	13,8%	15,5%
G292-0111	20,9%	20,5%
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil		

Tabelle 4-70: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule bis Woche 96

Studie	FTC/TAF	FTC/TDF
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten		
In Kombination mit EVG/co		
G292-0104	13,6%	15,0%
G292-0111	19,7%	20,2%
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil		

Die Veränderung $eGFR_{CG}$ und $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ab Baseline wurde bei jeder Visite nach Studienbeginn erfasst. In den Studien G292-0104, G292-0111 und G292-0109 (STB-Stratum) wurde außerdem der Anteil der Patienten mit einer Abnahme der $eGFR_{CG}$ und $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ab Baseline von ≥25% erfasst und hier dargestellt.

Hinsichtlich der Veränderung UACR und UPCR wird für beide Behandlungsgruppen die Veränderung ab Baseline dargestellt. Der Anteil der Patienten deren UACR zu Baseline bei <30 mg/g liegt und sich zu ≥30 mg/g ändert (und andersherum) wie auch der Anteil der Patienten deren UPCR zu Baseline bei ≤200 mg/g liegt und sich zu >200 mg/g ändert (und andersherum) wird dargestellt. Dazu werden die Patienten berücksichtigt, die weder zu Baseline noch zum Auswertungszeitpunkt fehlende Werte haben. In den Studien G292-0102 und G299-0102 wurde der Cut-off bei 150 mg/g gewählt. Die gewählten Schwellenwerte ergeben sich aus unterschiedlichen, jedoch gleichermaßen relevanten Leitlinien: Der Schwellenwert von 30 mg/g für die UACR wird einheitlich breit empfohlen. Hinsichtlich der UPCR sollte gemäß KDIGO ein Cut-Off von 150 mg/g herangezogen werden [62], während die IDSA in ihren Leitlinien zum Management der CKD bei HIV-Infizierten einen etwas konservativeren Schwellenwert von 200 mg/g empfiehlt [65]. Dies ist der Hintergrund für die in den Studien unterschiedlichen Cut-Offs für die UPCR: In den Phase II-Studien wurde der KDIGO-Schwellenwert von 150 mg/g verwendet, in den Phase III-Studien der IDSA-Schwellenwert von 200 mg/g.

Für U-RBP:CR und U-B2M:CR wurde für beide Behandlungsgruppen ebenfalls die Veränderung ab Baseline erfasst.

Die Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte und der Wirbelsäule ab Baseline wurde mithilfe der LOCF-Imputation wie auch Observed-Auswertung durchgeführt. Es werden Patienten, die eine Abnahme der Knochendichte um >5% aufwiesen, dargestellt. Außerdem werden Patienten, deren klinischer Status der Knochendichte zu Baseline normal war und sich bis zum Auswertungszeitpunkt zu Osteopenie oder Osteoporose änderte, dargestellt. Dazu werden die Patienten berücksichtigt, die weder zu Baseline noch zum Auswertungszeitpunkt fehlende Werte haben.

Bei jeder Visite wurde der klinische Status der Knochendichte in der Hüfte und der Wirbelsäule auf Basis des T-Scores erfasst. Das heißt, der normale Status (1) liegt vor, wenn der T-Score ≥-1,0, eine Osteopenie (2) liegt vor, wenn der T-Score ≥-2,5 und <-1,0 und eine Osteoporose, wenn der T-Score <-2,5 liegt. Die Analyse wurde basierend auf dem Hüft- bzw. Wirbelsäulen-DXA Analyse-Set durchgeführt. Darin waren Patienten eingeschlossen, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und keine fehlenden Werte der Knochendichte in der Hüfte bzw. in der Wirbelsäule zu Baseline aufwiesen. Die Patienten wurden gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung gruppiert.

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 [156]. Die Unterschiede zwischen beiden Skalen sind marginal und betreffen primär vereinzelte Labor-, respektive Surrogatparameter, nicht jedoch klinische Endpunkte. 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. Im Hinblick auf die berichteten renalen und ossären Surrogatparameter hat die Verwendung der Gilead Grading Skala anstelle der „Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events” keinerlei Einfluss auf die hier vorgelegten Ergebnisse.

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 Arztbesuche oder Besuche beim Spezialisten >1) und „nein“ (keine Hospitalisierungen oder ungeplanten Arztbesuche oder Besuche beim Spezialisten). Hier wird somit der Anteil der Patienten betrachtet, der zwischen Baseline und Woche 48 bzw. 96 (bei den Studien G292-0104 und G292-0111) mindestens eine Hospitalisierung, einen ungeplanten Arztbesuch aufgrund eines gesundheitlichen Problems bzw. einen ungeplanten Besuch beim Spezialisten hatte. Dieser Endpunkt wird hier aus Gründen der Vollständigkeit dargestellt, jedoch nicht in die Nutzenableitung eingeschlossen.

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich dargelegt, sollte die Bewertung der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) im Hinblick auf das Erreichen des klinisches Morbiditätendpunkts 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 EMA nicht als CDC Klasse C Ereignis einzustufen; Herpes- und Kryptosporidien-Infektionen sind gemäß CDC-Definition nur bei einer Erkrankungsdauer von mehr als vier Wochen als AIDS-definierendes Ereignis (CDC Klasse C) einzustufen, und Herpes-Infektionen auch nur dann, wenn sie chronisch und ulzerierend sind. AIDS-definierende Ereignisse werden aus unerwünschten Ereignissen erfasst. Die grundsätzliche Erfassung unerwünschter Ereignisse beginnt dabei mit der Unterzeichnung der Einverständniserklärung, tatsächlich sicherheits- und bewertungsrelevant sind jedoch nur die Ereignisse, die **nach** Beginn der Medikation (Baseline) aufgetreten sind („treatment-emergent adverse event“; TEAE); dies kann ein neues Ereignis oder die Verschlechterung eines vorbestehenden Ereignisses sein. Analog dazu wurden in den entsprechenden Listings und dem Studienbericht auch alle AIDS-definierenden Ereignisse dokumentiert, die in der Studie, das heißt nach dem Unterzeichnen der Einverständniserklärung aufgetreten sind; diese Dokumentation umfasst damit also Ereignisse, die vor Therapiebeginn (nicht „treatment-emergent“) und Ereignisse, die nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) aufgetreten sind. Genau wie bei den unerwünschten Ereignissen ist also auch hier eine weitere Operationalisierung zwingend notwendig, um auch bei den AIDS-definierenden Ereignissen nur tatsächlich bewertungsrelevanten Ereignisse im Sinne eines klinischen Endpunkts abzubilden: auch bei den AIDS-definierenden Ereignissen sind nur die Ereignisse zu berücksichtigen, die **nach** Beginn der Medikation (Baseline) aufgetreten sind (TEAE), da nur bei diesen überhaupt die Möglichkeit besteht, dass sie mit der Therapie assoziiert sein können; dies kann ein neues Ereignis oder die Verschlechterung eines vorbestehenden Ereignisses sein. Zudem besteht bei den Ereignissen, die in den ersten Monaten nach Behandlungsbeginn auftreten, eine Restunsicherheit dahingehend, dass diese Ereignisse auch die Folge eines IRIS und damit die Folge der erwünschten guten immunologischen Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie sein kann. Eine potentielle Restunsicherheit im Hinblick auf ein IRIS ist bei früh auftretenden AIDS-definierenden Ereignissen in Betracht zu ziehen und über den Ausschluss der betreffenden Ereignisse zu berücksichtigen. Auch wenn es keine einheitliche Definition im Sinne eines klaren „Cut-Offs“ hinsichtlich des Zeitraums nach Therapiebeginn gibt, innerhalb dessen ein Ereignis als Folge eines IRIS zu interpretieren ist, und dieser Zeitraum symptomspezifisch individuell unterschiedlich ist, lässt sich aus der vorliegenden Literatur ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Therapiebeginn und IRIS ableiten, der im Schnitt zwischen drei und sechs Monaten liegt [100-103]. Um diese Restunsicherheit im Hinblick auf ein IRIS abzubilden, wurde im vorliegenden Dossier 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. Über diese Operationalisierung wurden die AIDS-definierenden Ereignisse sowohl formal als auch medizinisch sinnvoll im Sinne eines klinischen Endpunkts bestmöglich und adäquat abgebildet. Wenn ein AIDS-definierendes Ereignis tatsächlich das klinische Korrelat für ein

Therapieversagen darstellt, ist zudem davon auszugehen, dass dies die Veränderung der Therapie, respektive in einem Studien-Setting den Studienabbruch zur Folge hat – vor diesem Hintergrund wurde auch bewertet, ob die Studie aufgrund des AIDS-definierenden Ereignisses vom Patienten abgebrochen oder ob die Therapie unverändert weitergeführt wurde.

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 Behandlungsbeginn des Patienten
- Beginn des CDC Klasse C Ereignis innerhalb der ersten acht Wochen (56 Tage) nach Behandlungsbeginn des Patienten

Dies wurde für alle hier eingeschlossenen Studien berücksichtigt. Dieser Endpunkt wird aus Gründen der Vollständigkeit dargestellt, jedoch nicht in die Nutzenableitung eingeschlossen.

Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Knochenfrakturen wurden in Studie G292-0109 basierend auf dem HLGT für Knochenfrakturen und dem SMQ für Osteopenie/ Osteoporose und in Studie G311-1089 basierend auf dem SMQ für Osteopenie/ Osteoporose definiert.

Die Bewertung der AIDS-definierenden Ereignisse (CDC Klasse C) im Hinblick auf das Erreichen des klinisches Morbiditätendpunkts 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. Die grundsätzliche Erfassung unerwünschter Ereignisse beginnt dabei mit der Unterzeichnung der Einverständniserklärung, tatsächlich sicherheits- und bewertungsrelevant sind jedoch nur die Ereignisse, die **nach** Beginn der Medikation (Baseline) aufgetreten sind (TEAE); dies kann ein neues Ereignis oder die Verschlechterung eines vorbestehenden Ereignisses sein. Analog dazu wurden in den entsprechenden Listings und dem Studienbericht auch alle AIDS-definierenden Ereignisse dokumentiert, die in der Studie, das heißt nach dem Unterzeichnen der Einverständniserklärung aufgetreten sind; diese Dokumentation umfasst damit also Ereignisse, die vor Therapiebeginn (nicht „treatment-emergent“) und Ereignisse, die nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) aufgetreten sind. Genau wie bei den unerwünschten Ereignissen ist also auch hier eine weitere Operationalisierung zwingend notwendig, um auch bei den AIDS-definierenden Ereignissen nur tatsächlich bewertungsrelevanten Ereignisse im Sinne eines klinischen Endpunkts abzubilden: auch bei den AIDS-definierenden Ereignissen sind nur die Ereignisse zu berücksichtigen, die **nach** Beginn der Medikation (Baseline) aufgetreten sind (TEAE), da nur bei diesen überhaupt die Möglichkeit besteht, dass sie mit der Therapie assoziiert sein können; dies kann ein neues Ereignis oder die Verschlechterung

eines vorbestehenden Ereignisses sein. Wenn ein AIDS-definierendes Ereignis tatsächlich das klinische Korrelat für ein Therapieversagen darstellt, ist zudem davon auszugehen, dass dies die Veränderung der Therapie, respektive in einem Studien-Setting den Studienabbruch zur Folge hat – vor diesem Hintergrund wurde auch bewertet, ob die Studie aufgrund des AIDS-definierenden Ereignisses vom Patienten abgebrochen oder ob die Therapie unverändert weitergeführt wurde. Über diese Operationalisierung wurden die AIDS-definierenden Ereignisse sowohl formal als auch medizinisch sinnvoll im Sinne eines klinischen Endpunkts bestmöglich und adäquat abgebildet.

Vor diesem Hintergrund wurden AIDS-definierende Ereignisse der CDC Klasse C berücksichtigt, wenn sie während der Studienbehandlung 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 dem Beginn einer antiretroviralen Therapie auf und ist bei bereits virologisch supprimierten Patienten mit gutem Immunstatus nicht relevant. Berücksichtigt wurden also Ereignisse, 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 Behandlungsbeginn des Patienten

Dies wurde für alle hier eingeschlossenen Studien berücksichtigt. Dieser Endpunkt wird aus Gründen der Vollständigkeit dargestellt, jedoch nicht in die Nutzenableitung eingeschlossen.

Die Analyse der Sicherheitsendpunkte wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Verzerrungspotenzial - Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

G292-0102

Die Endpunkterheber waren verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da die Sicherheitsendpunkte standardisiert (MedDRA-Kodierung) erhoben bzw. präspezifiziert 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 bzw. präspezifiziert 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 bzw. präspezifiziert wurden, liegt kein Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige Aspekte können nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wird hier auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Die Endpunkterheber waren verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da die Sicherheitsendpunkte standardisiert (MedDRA-Kodierung) erhoben bzw. präspezifiziert wurden, liegt kein Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige Aspekte können nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wird hier auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Verzerrungspotenzial - Antiretroviral vorbehandelte Patienten

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da die Sicherheitsendpunkte standardisiert (MedDRA-Kodierung) erhoben bzw. präspezifiziert wurden, liegt kein Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige Aspekte können nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch bewertet.

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Die Endpunkterheber waren verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da die Sicherheitsendpunkte standardisiert (MedDRA-Kodierung) erhoben bzw. präspezifiziert wurden, liegt kein Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige Aspekte können nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wird hier auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Der Großteil der Studien weist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf, weswegen die Ergebnisse jeweils mit einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit behaftet sind.

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.

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten (Woche 48)

Mortalität

Tabelle 4-71: Ergebnisse zu Mortalität aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0102	112	0	58	0	n.b. n.b. 0,00 [-0,03; 0,03], 1,0000
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
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (bis Studienende)	103	0	50	0	n.b. n.b. 0,00 [-0,03; 0,03], 1,0000

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

In Studie G292-0102 verstarb keiner der Patienten während der ersten 48 Wochen Behandlung. 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 FTC/TAF und ein (0,2%) bzw. zwei (0,5%) Patienten verstarben unter einer Behandlung mit 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.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

In der Studie G299-0102 verstarb kein Patient.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-72: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (bis Studienende)	103	95 (92,2)	50	47 (94,0)	0,76 [0,19; 2,99], 0,6923 0,98 [0,90; 1,07], 0,6784 -0,02 [-0,10; 0,07], 0,6790

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

In Studie G292-0102 wiesen in den ersten 48 Wochen Behandlung 106 (94,6%) FTC/TAF-Patienten und 55 (94,8%) 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 marginal darunter, 396 (91,0%) Patienten im FTC/TAF-Arm und 392 (90,7%) Patienten im FTC/TDF-Arm hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (OR [95%-KI]: 1,04 [0,65; 1,65], p=0,8806). Ähnliche Ereignisraten bestehen in Studie G292-0111, in der 382 (88,6%) FTC/TAF-Patienten und 390 (89,7%) FTC/TDF-Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufwiesen (OR [95%-KI]: 0,90 [0,59; 1,38], p=0,6282). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

95 (92,2%) FTC/TAF-Patienten und 47 (94,0%) FTC/TDF-Patienten hatten bis Studienende mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Auch hier besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,76 [0,19; 2,99], p=0,6923).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-73: Ergebnisse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (bis Studienende)	103	5 (4,9)	50	2 (4,0)	1,22 [0,23; 6,54], 0,8128 1,21 [0,24; 6,04], 0,8131 0,01 [-0,06; 0,08], 0,8065

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in Studie G292-0102 bis Woche 48 bei zehn (8,9%) FTC/TAF-Patienten und drei (5,2%) FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 1,80 [0,47; 6,80], p=0,3880). In Studie G292-0104 wiesen 37 (8,5%) FTC/TAF-Patienten und 29 (6,7%) Patienten im 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%) FTC/TAF-Patienten und 30 (6,9%) 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.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bis Studienende bei fünf (4,9%) FTC/TAF-Patienten und bei zwei (4,0%) FTC/TDF-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,22 [0,23; 6,54], p=0,8128).

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Tabelle 4-74: Ergebnisse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (bis Studienende)	103	7 (6,8)	50	4 (8,0)	0,84 [0,23; 3,01], 0,7871 0,85 [0,26; 2,77], 0,7867 -0,01 [-0,10; 0,08], 0,7921

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 traten innerhalb der ersten 48 Wochen in Studie G292-0102 bei elf (9,8%) FTC/TAF-Patienten und drei (5,2%) FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 2,00 [0,53; 7,46], p=0,3039). In Studie G292-0104 wiesen 36 (8,3%) FTC/TAF-Patienten und 26 (6,0%) Patienten im 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 FTC/TDF-Gruppe etwas höher, 35 (8,1%) FTC/TAF-Patienten und 49 (11,3%) 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.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Bei sieben (6,8%) FTC/TAF-Patienten und vier (8,0%) FTC/TDF-Patienten traten bis Studienende Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 0,84 [0,23; 3,01], p=0,7871).

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-75: Ergebnisse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (bis Studienende)	103	2 (1,9)	50	2 (4,0)	0,48 [0,06; 3,48], 0,4637 0,49 [0,07; 3,35], 0,4631 -0,02 [-0,08; 0,04], 0,5049

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

In Studie G292-0102 brachen bis Woche 48 vier (3,6%) FTC/TAF-Patienten und kein 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%) FTC/TAF-Patienten und sechs (1,4%) Patienten im 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 FTC/TAF-Gruppe und sieben (1,6%) 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.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Bis Studienende haben zwei (1,9%) FTC/TAF-Patienten und zwei (4,0%) FTC/TDF-Patienten die Behandlung vorzeitig aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Es

besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,48 [0,06; 3,48], p=0,4637).

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Tabelle 4-76: Ergebnisse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (bis Studienende)	103	16 (15,5)	50	11 (22,0)	0,65 [0,28; 1,53], 0,3272 0,71 [0,35; 1,41], 0,3224 -0,06 [-0,20; 0,07], 0,3459

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Erkrankungen des Nervensystems (SOC) traten bis Woche 48 in Studie G292-0102 bei 23 (20,5%) FTC/TAF-Patienten und 14 (24,1%) FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,81 [0,38; 1,73], p=0,5898). In Studie G292-0104 wiesen 100 (23,0%) FTC/TAF-Patienten und 88 (20,4%) Patienten im 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%) FTC/TAF-Patienten und 109 (25,1%) 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.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Bei 16 (15,5%) Patienten im FTC/TAF-Arm traten bis Studienende Erkrankungen des Nervensystems (SOC) auf. Im FTC/TDF-Arm war dies bei elf (22,0%) Patienten der Fall. Es

besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,65 [0,28; 1,53], p=0,3272).

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Tabelle 4-77: Ergebnisse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (bis Studienende)	103	19 (18,4)	50	6 (12,0)	1,66 [0,62; 4,45], 0,3153 1,54 [0,65; 3,61], 0,3234 0,06 [-0,05; 0,18], 0,2808

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten bis Woche 48 in Studie G292-0102 bei 22 (19,6%) FTC/TAF-Patienten und 13 (22,4%) FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,85 [0,39; 1,83], p=0,6720). In Studie G292-0104 wiesen 75 (17,2%) FTC/TAF-Patienten und 76 (17,6%) Patienten im 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%) FTC/TAF-Patienten und 98 (22,5%) 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.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten bis Studienende bei 19 (18,4%) FTC/TAF-Patienten und bei sechs (12,0%) Patienten im FTC/TDF-Arm auf. Ein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 1,66 [0,62; 4,45], p=0,3153).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Tabelle 4-78: Ergebnisse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (bis Studienende)	103	29 (28,2)	50	13 (26,0)	1,12 [0,52; 2,39], 0,7794 1,08 [0,62; 1,90], 0,7805 0,02 [-0,13; 0,17], 0,7774

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) traten bis Woche 48 in Studie G292-0102 bei 33 (29,5%) FTC/TAF-Patienten und 15 (25,9%) FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 1,20 [0,59; 2,45], p=0,6211). In Studie G292-0104 wiesen 108 (24,8%) FTC/TAF-Patienten und 96 (22,2%) Patienten im 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%) FTC/TAF-Patienten und 114 (26,2%) 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.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

29 (28,2%) FTC/TAF-Patienten und 13 (26,0%) FTC/TDF-Patienten wiesen bis Studienende Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) auf. Es besteht kein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,12 [0,52; 2,39], p=0,7794).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Tabelle 4-79: Ergebnisse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (bis Studienende)	103	54 (52,4)	50	26 (52,0)	1,02 [0,52; 2,00], 0,9604 1,01 [0,73; 1,39], 0,9605 0,00 [-0,16; 0,17], 0,9604

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) traten bis Woche 48 in Studie G292-0102 bei 55 (49,1%) FTC/TAF-Patienten und 25 (43,1%) FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 1,27 [0,67; 2,41], p=0,4575). In Studie G292-0104 wiesen 188 (43,2%) FTC/TAF-Patienten und 217 (50,2%) Patienten im 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 FTC/TAF. In Studie G292-0111 traten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) bei 206 (47,8%) FTC/TAF-Patienten und 208 (47,8%) FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 1,00 [0,77; 1,30], p=0,9952). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Bis Studienende traten bei 54 (52,4%) FTC/TAF-Patienten und 26 (52,0%) FTC/TDF-Patienten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,02 [0,52; 2,00], p=0,9604).

Nierenerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Tabelle 4-80: Ergebnisse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
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
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (bis Studienende)	103	3 (2,9)	50	3 (6,0)	0,47 [0,09; 2,42], 0,3661 0,49 [0,10; 2,32], 0,3652 -0,03 [-0,10; 0,04], 0,4097

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

<u>In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111</u>

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) traten bis Woche 48 in Studie G292-0102 bei zehn (8,9%) FTC/TAF-Patienten und einem (1,7%) FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 5,59 [0,70; 44,78], p=0,1051). In Studie G292-0104 wiesen 23 (5,3%) FTC/TAF-Patienten und 27 (6,3%) Patienten im 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%) FTC/TAF-Patienten und 44 (10,1%) FTC/TDF-

Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,55 [0,33; 0,91], p=0,0205). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von FTC/TAF.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) traten bis Studienende bei drei (2,9%) FTC/TAF-Patienten und drei (6,0%) FTC/TDF-Patienten auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 0,47 [0,09; 2,42], p=0,3661).

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)

Tabelle 4-81: Ergebnisse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
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
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (bis Studienende)	103	0	50	0	n.b. n.b. 0,00 [-0,03; 0,03], 1,0000

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) traten in Studie G292-0102 bis Woche 48 bei einem FTC/TAF-Patienten (0,9%) und keinem FTC/TDF-Patienten auf (POR [95%-KI]: 4,56

[0,07; 284,83], p=0,4718). In Studie G292-0104 wies ein (0,2%) FTC/TAF-Patient und vier (0,9%) Patienten im 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 FTC/TAF-Patienten und bei drei (0,7%) FTC/TDF-Patienten auf (POR [95%-KI]: 0,14 [0,01; 1,31], p=0,0843). Der Unterschied ist in keiner Studie statistisch signifikant.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Es traten bis Studienende bei keinem Patienten Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) auf.

Nierenfunktionsstörungen

Wie in Abschnitt 4.5.4 dargelegt, erreicht die Nierenfunktion im 2. Lebensjahr ihren Maximalwert von etwa 125 mL/min/1,73m^2 und nimmt ab dem 2. Lebensjahrzehnt kontinuierlich um etwa 1 mL/min pro Jahr ab; diese Entwicklung beschleunigt sich ab der 4. Lebensdekade deutlich auf einen physiologischen Abfall von 8 mL/1,73m^2 pro Jahr. Mit einem Anstieg der Mortalität ist ab einem Abfall auf <75 mL/min/1,73m^2 zu rechnen; der kritische Bereich beginnt bei einer Nierenfunktion von etwa 60 mL/min/1,73m^2 [62]. Hinzu kommt, dass die Prävalenz von Nierenfunktionsstörungen bei HIV-Infizierten per se deutlich erhöht ist: Nierenerkrankungen wie die CKD und akutes Nierenversagen sind die häufigsten Komplikationen der HIV-Infektion; die CKD ist bei HIV-Infizierten eine der häufigsten nicht-infektiösen Erkrankungen [157, 158]. Vor diesem Hintergrund wird jeder statistisch signifikante Vorteil hinsichtlich der Nierenfunktion als klinisch relevant erachtet – zumal die antiretrovirale Therapie als lebenslange Therapie über Jahrzehnte erfolgt und in den vorgelegten antiretroviralen Studien maximal ein Zeitraum von 96 Wochen betrachtet wird. Die klinische Relevanz ist somit durch die statistische Signifikanz gegeben. Für diese Parameter werden keine SMD berechnet.

Veränderung eGFR$_{CG}$

Tabelle 4-82: Ergebnisse zu Veränderung eGFR$_{CG}$ aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0102[a]					
FTC/TAF	112	120,4 (30,77)	105	-6,3 (14,87)	5,10 [0,00; 10,20], 0,0499
FTC/TDF	58	114,8 (23,72)	55	-11,4 (16,01)	
G292-0104[a]					
FTC/TAF	435	121,6 (29,50)	415	-7,4 (15,14)	4,10 [2,04; 6,16], <0,0001
FTC/TDF	432	118,5 (31,71)	405	-11,5 (14,97)	

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
G292-0111[a]					
FTC/TAF	431	120,0 (32,20)	406	-5,7 (15,49)	5,20 [3,09; 7,31], <0,0001
FTC/TDF	435	118,8 (29,76)	401	-10,9 (15,02)	
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (Woche 60)					
FTC/TAF	103	119,6 (26,89)	82	-5,9 (14,02)	4,60 [-0,93; 10,13], 0,1028
FTC/TDF	50	115,7 (31,41)	42	-10,5 (15,28)	
G299-0102 (Woche 72)					
FTC/TAF	103	119,6 (26,89)	74	-6,2 (15,74)	6,60 [0,71; 12,49], 0,0280
FTC/TDF	50	115,7 (31,41)	38	-12,8 (14,69)	

[a] basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Die MD hinsichtlich Veränderung $eGFR_{CG}$ lag in Studie G292-0102 bei 5,10 (95%-KI: [0,00; 10,20], p=0,0499). In Studie G292-0104 lag die MD hinsichtlich Veränderung $eGFR_{CG}$ bei 4,10 (95%-KI: [2,04; 6,16], p<0,0001) und in Studie G292-0111 bei 5,20 (95%-KI: [3,09; 7,31], p<0,0001). Der Unterschied ist jeweils statistisch signifikant zugunsten von FTC/TAF.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Die MD hinsichtlich Veränderung $eGFR_{CG}$ lag in Studie G299-0102 zu Woche 60 bei 4,60 (95%-KI: [-0,93; 10,13], p=0,1028) und zu Woche 72 bei 6,60 (95%-KI: [0,71; 12,49], p=0,0280). Zu Woche 72 ist der Unterschied somit statistisch signifikant zugunsten von FTC/TAF.

Tabelle 4-83: Ergebnisse zu Abnahme $eGFR_{CG}$ ≥25% aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104	434	54 (12,4)	431	116 (26,9)	0,39 [0,27; 0,55], <0,0001 0,46 [0,34; 0,62], <0,0001 -0,14 [-0,20; -0,09], <0,0001
G292-0111	428	53 (12,4)	434	106 (24,4)	0,44 [0,30; 0,63], <0,0001 0,51 [0,38; 0,69], <0,0001 -0,12 [-0,17; -0,07], <0,0001

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

In Studie G292-0104 besteht hinsichtlich Abnahme $eGFR_{CG}$ ≥25% ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,39 [0,27; 0,55], p<0,0001). In Studie G292-0111 zeigt sich dieser statistisch signifikante Unterschied zugunsten von FTC/TAF ebenfalls (OR [95%-KI]: 0,44 [0,30; 0,63], p<0,0001).

Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$

Tabelle 4-84: Ergebnisse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0102[a]					
FTC/TAF	112	103,4 (18,63)	105	-8,1 (10,73)	3,90 [-0,20; 8,00], 0,0620
FTC/TDF	58	100,9 (18,71)	55	-12,0 (13,41)	
G292-0104[a]					
FTC/TAF	435	106,8 (16,69)	415	-8,6 (11,33)	2,60 [1,07; 4,13], 0,0009
FTC/TDF	432	103,9 (16,85)	406	-11,2 (11,01)	
G292-0111[a]					
FTC/TAF	431	105,0 (18,18)	406	-8,3 (12,48)	3,20 [1,50; 4,90], 0,0002
FTC/TDF	435	104,2 (18,80)	402	-11,5 (12,20)	

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (Woche 60)					
FTC/TAF	103	104,6 (16,58)	82	-10,2 (10,18)	0,50 [-4,39; 5,39], 0,8411
FTC/TDF	50	99,2 (18,16)	42	-10,7 (14,43)	
G299-0102 (Woche 72)					
FTC/TAF	103	104,6 (16,58)	74	-10,9 (11,61)	1,90 [-3,23; 7,03], 0,4676
FTC/TDF	50	99,2 (18,16)	38	-12,8 (13,81)	

[a] basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Die MD hinsichtlich Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ lag in Studie G292-0102 zu Woche 48 bei 3,90 (95%-KI: [-0,20; 8,00], p=0,0620). In Studie G292-0104 lag sie bei 2,60 (95%-KI: [1,07; 4,13], p=0,0009) und in Studie G292-0111 bei 3,20 (95%-KI: [1,50; 4,90], p=0,0002). In den Studien G292-0104 und G292-0111 besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Die MD hinsichtlich Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ lag in Studie G299-0102 zu Woche 60 bei 0,50 (95%-KI: [-4,39; 5,39], p=0,8411). Zu Woche 72 lag sie bei 1,90 (95%-KI: [-3,23; 7,03], p=0,4676).

Tabelle 4-85: Ergebnisse zu Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25% aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104	434	73 (16,8)	431	127 (29,5)	0,48 [0,35; 0,67], <0,0001 0,57 [0,44; 0,74], <0,0001 -0,13 [-0,18; -0,07], <0,0001
G292-0111	428	75 (17,5)	434	138 (31,8)	0,46 [0,33; 0,63], <0,0001 0,55 [0,43; 0,71], <0,0001 -0,14 [-0,20; -0,09], <0,0001

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

In Studie G292-0104 zeigt sich hinsichtlich Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25% ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,48 [0,35; 0,67], p<0,0001). In Studie G292-0111 zeigt sich der statistisch signifikante Unterschied ebenfalls (OR [95%-KI]: 0,46 [0,33; 0,63], p<0,0001).

Strukturelle Nierenschädigungen

Strukturelle Nierenschädigungen, operationalisiert als Proteinurie (UACR, UPCR, U-B2M:CR, U-RBP:CR), haben einen konsekutiven Einfluss auf die sich mit dem Alter kontinuierlich verschlechternde Nierenfunktion, so dass auch bei den Protein-Parametern jede Verbesserung als klinisch relevant erachtet wird. Die klinische Relevanz ist somit auch bei der Proteinurie durch die statistische Signifikanz gegeben. Für diese Parameter werden keine SMD berechnet.

Veränderung UACR

Tabelle 4-86: Ergebnisse zu Veränderung UACR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0102[a]					
FTC/TAF	111	10,0 (20,93)	104	12,3 (137,12)	10,40 [-16,12; 36,92], 0,4421
FTC/TDF	57	7,7 (7,90)	53	1,9 (10,92)	
G292-0104[a]					
FTC/TAF	431	12,5 (39,89)	395	-1,5 (29,76)	1,10 [-4,82; 7,02], 0,7156
FTC/TDF	426	28,7 (292,79)	385	-2,6 (51,43)	
G292-0111[a]					
FTC/TAF	420	23,3 (100,58)	389	-7,9 (93,35)	6,40 [-15,99; 28,79], 0,5754
FTC/TDF	424	29,0 (220,56)	387	-14,3 (204,58)	
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (Woche 72)					
FTC/TAF	100	32,34 (141,469)	80	2,35 (137,266)	12,31 [-19,38; 44,00], 0,4465
FTC/TDF	50	33,19 (111,540)	42	-9,96 (32,992)	

[a] basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Hinsichtlich der Veränderung UACR bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Hinsichtlich der Veränderung UACR zeigte sich zu Woche 72 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-87: Ergebnisse zu Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0102[a]	102	5 (4,9)	50	1 (2,0)	2,53 [0,29; 22,22], 0,4036 2,45 [0,29; 20,42], 0,4073 0,03 [-0,03; 0,09], 0,3193
G292-0104[a]	374	6 (1,6)	363	16 (4,4)	0,35 [0,14; 0,91], 0,0319 0,36 [0,14; 0,92], 0,0326 -0,03 [-0,05; 0,00], 0,0259
G292-0111[a]	353	16 (4,5)	368	15 (4,1)	1,12 [0,54; 2,30], 0,7627 1,11 [0,56; 2,22], 0,7627 0,00 [-0,03; 0,03], 0,7628
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102	75	1 (1,3)	41	1 (2,4)	0,54 [0,03; 8,87], 0,6666 0,55 [0,04; 8,51], 0,6664 -0,01 [-0,06; 0,04], 0,6875

[a] basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Hinsichtlich Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) bestehen in den Studien G292-0102 und G292-0111 zu Woche 48 und zu Last on treatment keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Lediglich in Studie G292-0104 besteht zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,35 [0,14; 0,91], p=0,0319), der zu Last on treatment nicht mehr besteht.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

In Studie G299-0102 zeigen sich weder zu Woche 48 noch zu Last on treatment statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g).

Tabelle 4-88: Ergebnisse zu Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0102[a]	2	1 (50,0)	3	1 (33,3)	2,00 [0,05; 78,25], 0,7110 1,50 [0,18; 12,46], 0,7074 0,17 [-0,71; 1,04], 0,7087
G292-0104[a]	21	9 (42,9)	22	14 (63,3)	0,43 [0,13; 1,46], 0,1753 0,67 [0,37; 1,21], 0,1863 -0,21 [-0,50; 0,08], 0,1629
G292-0111[a]	36	17 (47,2)	19	10 (52,6)	0,81 [0,26; 2,45], 0,7029 0,90 [0,52; 1,55], 0,6985 -0,05 [-0,33; 0,22], 0,7024
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102	9	2 (22,2)	6	4 (66,7)	0,14 [0,01; 1,44], 0,0992 0,33 [0,09; 1,28], 0,1099 -0,44 [-0,91; 0,02], 0,0609

[a] basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Weder zu Woche 48 noch zu Last on treatment zeigte sich in einer der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g).

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Weder zu Woche 48 noch zu Last on treatment zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g).

Veränderung UPCR

Tabelle 4-89: Ergebnisse zu Veränderung UPCR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0102[a]					
FTC/TAF	111	64,9 (65,17)	104	15,7 (199,96)	11,10 [-31,48; 53,68], 0,6094
FTC/TDF	57	67,3 (73,87)	53	4,6 (68,06)	
G292-0104[a]					
FTC/TAF	435	72,9 (98,89)	413	-0,2 (106,02)	-10,00 [-24,08; 4,08], 0,1639
FTC/TDF	431	98,0 (539,78)	402	9,8 (98,99)	
G292-0111[a]					
FTC/TAF	431	82,7 (171,57)	406	-13,3 (164,76)	-4,80 [-37,93; 28,33], 0,7765
FTC/TDF	435	93,5 (326,50)	399	-8,5 (295,55)	
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (Woche 72)					
FTC/TAF	101	90,6 (207,61)	80	-5,6 (210,70)	26,50 [-27,65; 80,65], 0,3374
FTC/TDF	50	115,5 (184,48)	42	-32,1 (93,53)	

[a] basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Hinsichtlich Veränderung UPCR bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Hinsichtlich Veränderung UPCR zeigt sich in Studie G299-0102 zu Woche 72 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-90: Ergebnisse zu Verschlechterung UPCR (von <150 auf ≥150 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0102 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0102[a]	99	5 (5,1)	49	2 (4,1)	1,25 [0,23; 6,69], 0,7942 1,24 [0,25; 6,15], 0,7946 0,01 [-0,06; 0,08], 0,7868
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102	76	1 (1,3)	39	2 (5,1)	0,25 [0,02; 2,81], 0,2594 0,26 [0,02; 2,74], 0,2604 -0,04 [-0,11; 0,04], 0,3114

[a] basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0102

Hinsichtlich Verschlechterung UPCR (von <150 auf ≥150 mg/g) besteht weder zu Woche 48 noch zu Last on treatment ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Hinsichtlich Verschlechterung UPCR (von <150 auf ≥150 mg/g) besteht weder zu Woche 48 noch zu Last on treatment ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-91: Ergebnisse zu Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104[a]	391	19 (4,9)	383	20 (5,2)	0,93 [0,49; 1,77], 0,8177 0,93 [0,50; 1,72], 0,8177 0,00 [-0,03; 0,03], 0,8177
G292-0111[a]	387	15 (3,9)	382	12 (3,1)	1,24 [0,57; 2,69], 0,5807 1,23 [0,59; 2,60], 0,5808 0,01 [-0,02; 0,03], 0,5797

[a] basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

Hinsichtlich Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) besteht in beiden Studien weder zu Woche 48 noch zu Last on treatment ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-92: Ergebnisse zu Verbesserung UPCR (von ≥150 auf <150 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0102 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0102[a]	5	3 (60,0)	4	3 (75,0)	0,50 [0,03; 8,95], 0,6377 0,80 [0,32; 1,99], 0,6317 -0,15 [-0,75; 0,45], 0,6263

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102	8	4 (50,0)	7	7 (100)	0,07 [0,00; 1,55], 0,0917 0,53 [0,27; 1,05], 0,0689 -0,50 [-0,87; -0,13], 0,0076

[a] basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0102

Hinsichtlich Verbesserung UPCR (von ≥150 auf <150 mg/g) besteht weder zu Woche 48 noch zu Last on treatment ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Hinsichtlich Verbesserung UPCR (von ≥150 auf <150 mg/g) besteht weder zu Woche 48 noch zu Last on treatment ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-93: Ergebnisse zu Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104[a]	22	13 (59,1)	19	14 (73,7)	0,52 [0,14; 1,95], 0,3288 0,80 [0,52; 1,24], 0,3249 -0,15 [-0,43; 0,14], 0,3161
G292-0111[a]	19	13 (68,4)	17	10 (58,8)	1,52 [0,39; 5,95], 0,5504 1,16 [0,70; 1,92], 0,5547 0,10 [-0,22; 0,41], 0,5488

[a] basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

Hinsichtlich Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) besteht in beiden Studien weder zu Woche 48 noch zu Last on treatment ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Veränderung U-RBP:CR

Tabelle 4-94: Ergebnisse zu Veränderung U-RBP:CR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0102[a]					
FTC/TAF	111	101,8 (312,07)	104	-19,5 (304,88)	-40,50 [-126,10; 45,10], 0,3538
FTC/TDF	57	92,9 (209,37)	53	21,0 (231,79)	
G292-0104[a]					
FTC/TAF	430	106,6 (297,86)	411	-2,8 (439,80)	-146,80 [-231,03; -62,57], 0,0006
FTC/TDF	428	194,3 (1849,73)	403	144,0 (744,69)	
G292-0111[a]					
FTC/TAF	425	91,2 (142,58)	401	23,3 (591,05)	-551,60 [-1.227,48; 124,28], 0,1097
FTC/TDF	427	220,8 (2551,06)	397	574,9 (6845,69)	
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (Woche 72)					
FTC/TAF	100	107,2 (266,69)	80	0,0 (468,99)	-146,00 [-356,68; 64,68], 0,1744
FTC/TDF	50	75,5 (41,86)	42	146,0 (608,12)	

[a] basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Die MD hinsichtlich Veränderung U-RBP:CR lag in Studie G292-0102 zu Woche 48 bei -40,50 (95%-KI: [-126,10; 45,10], p=0,3538). In Studie G292-0104 lag die MD hinsichtlich Veränderung U-RBP:CR bei -146,80 (95%-KI: [-231,03; -62,57], p=0,0006) und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. In Studie G292-0111 lag die MD hinsichtlich Veränderung U-RBP:CR bei -551,60 (95%-KI: [-1.227,48; 124,28], p=0,1097); es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Die MD hinsichtlich Veränderung U-RBP:CR lag in Studie G299-0102 zu Woche 72 bei -146,00 (95%-KI: [-356,68; 64,68], p=0,1744) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Veränderung U-B2M:CR

Tabelle 4-95: Ergebnisse zu Veränderung U-B2M:CR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0102[a]					
FTC/TAF	110	380 (1154,3)	101	-114 (828,7)	-158,00 [-343,56; 27,56], 0,0951
FTC/TDF	56	907 (5443,3)	51	44 (332,2)	
G292-0104[a]					
FTC/TAF	428	405,3 (2398,96)	407	-297,7 (2444,16)	-640,20 [-960,66; -319,74], <0,0001
FTC/TDF	423	518,7 (4977,62)	397	342,5 (2187,75)	
G292-0111[a]					
FTC/TAF	420	274,6 (784,15)	396	-146,2 (667,68)	-745,40 [-1.636,24; 145,44], 0,1010
FTC/TDF	425	677,5 (5619,85)	392	599,2 (8974,45)	
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (Woche 72)					
FTC/TAF	99	308,6 (852,67)	79	-228,6 (950,63)	-725,90 [-1.464,04; 12,24], 0,0539
FTC/TDF	50	227,2 (287,48)	42	497,3 (2340,22)	

[a] basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Die MD hinsichtlich Veränderung U-B2M:CR lag in Studie G292-0102 zu Woche 48 bei -158,0 (95%-KI: [-343,56; 27,56], p=0,0951). In Studie G292-0104 lag die MD hinsichtlich Veränderung U-B2M:CR bei -640,20 (95%-KI: [-960,66; -319,74], p<0,0001) und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. In Studie G292-0111 lag die MD hinsichtlich Veränderung U-B2M:CR bei -745,40 (95%-KI: [-1.636,24; 145,44], p=0,1010).

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Die MD hinsichtlich Veränderung U-B2M:CR lag in Studie G299-0102 zu Woche 72 bei -725,90 (95%-KI: [-1.464,04; 12,24], p=0,0539) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Augenerkrankungen (SOC)

Tabelle 4-96: Ergebnisse zu Augenerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (bis Studienende)	103	6 (5,8)	50	0	POR: 4,65 [0,82; 26,33], 0,0827 6,73 [0,37; 121,94], 0,1969 6,37 [0,37; 110,97], 0,2038 0,06 [0,00; 0,11], 0,0339

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Augenerkrankungen (SOC) traten in Studie G292-0102 bis Woche 48 bei 14 (12,5%) FTC/TAF-Patienten und keinem FTC/TDF-Patienten auf (POR [95%-KI]: 5,18 [1,64; 16,35], p=0,0051). Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von FTC/TAF. In Studie G292-0104 wiesen 23 (5,3%) FTC/TAF-Patienten und 27 (6,3%) Patienten im 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%) FTC/TAF-Patienten und

bei 36 (8,3%) 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.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Bei sechs (5,8%) Patienten im FTC/TAF-Arm und keinem FTC/TDF-Patienten traten bis Studienende Augenerkrankungen (SOC) auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (POR [95%-KI]: 4,65 [0,82; 26,33], p=0,0827).

Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Tabelle 4-97: Ergebnisse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (bis Studienende)	103	0	50	0	n.b. n.b. 0,00 [-0,03; 0,03], 1,0000

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

<u>In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111</u>

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) traten in Studie G292-0102 bis Woche 48 bei einem (0,9%) FTC/TAF-Patienten und zwei (3,4%) FTC/TDF-Patienten auf (POR [95%-KI]: 0,23 [0,02; 2,55], p=0,2316). In Studie G292-0104 wiesen sieben (1,6%) FTC/TAF-Patienten und

elf (2,5%) Patienten im 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&SMQ) bei vier (0,9%) FTC/TAF-Patienten und vier (0,9%) 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.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) traten bis Studienende bei keinem Patienten auf.

Osteoporose (PT)

Tabelle 4-98: Ergebnisse zu Osteoporose (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
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
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (bis Studienende)	103	3 (2,9)	50	2 (4,0)	0,72 [0,12; 4,45], 0,7238 0,73 [0,13; 4,22], 0,7234 -0,01 [-0,07; 0,05], 0,7363

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Osteoporose (PT) trat in Studie G292-0102 bis Woche 48 bei einem (0,9%) FTC/TAF-Patienten und keinem FTC/TDF-Patienten auf (POR [95%-KI]: 4,56 [0,07; 284,83], p=0,4718). In Studie G292-0104 wiesen sechs (1,4%) FTC/TAF-Patienten und acht (1,9%) Patienten im 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%) FTC/TAF-Patienten und fünf (1,1%) 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.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Bei drei (2,9%) FTC/TAF-Patienten und zwei (4,0%) FTC/TDF-Patienten trat bis zum Studienende eine Osteoporose (PT) auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 0,72 [0,12; 4,45], p=0,7238).

Osteopenie (PT)

Tabelle 4-99: Ergebnisse zu Osteopenie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
GS292-0102	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
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (bis Studienende)	103	1 (1,0)	50	2 (4,0)	POR: 0,21 [0,02; 2,37], 0,2065 0,24 [0,02; 2,66], 0,2422 0,24 [0,02; 2,61], 0,2429 -0,03 [-0,09; 0,03], 0,3020

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Osteopenien (PT) traten in Studie G292-0102 innerhalb der ersten 48 Wochen bei zwei (1,8%) FTC/TAF-Patienten und keinem FTC/TDF-Patienten auf (POR [95%-KI]: 4,60 [0,25;

86,38], p=0,3074). In Studie G292-0104 wiesen elf (2,5%) FTC/TAF-Patienten und 23 (5,3%) Patienten im 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 FTC/TAF. In Studie G292-0111 trat Osteopenie (PT) bei 21 (4,9%) FTC/TAF-Patienten und 21 (4,8%) FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 1,01 [0,54; 1,88], p=0,9755).

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Bei einem (1,0%) FTC/TAF-Patienten und zwei (4,0%) FTC/TDF-Patienten trat bis zum Studienende Osteopenie (PT) auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (POR [95%-KI]: 0,21 [0,02; 2,37], p=0,2065).

Veränderung der Knochendichte

Knochendichte in der Hüfte

Tabelle 4-100: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0102[a]					
FTC/TAF	103	1,03 (0,135)	99	-0,68 (2,156)	2,34 [1,37; 3,31], <0,0001
FTC/TDF	57	1,04 (0,138)	57	-3,02 (3,347)	SMD: 0,88 [0,54; 1,22]
G292-0104[a]					
FTC/TAF	424	1,033 (0,1571)	409	-0,848 (3,2376)	2,27 [1,83; 2,70], <0,0001
FTC/TDF	424	1,023 (0,1503)	413	-3,114 (3,1778)	SMD: 0,71 [0,56; 0,85]
G292-0111[a]					
FTC/TAF	412	1,049 (0,1539)	401	-0,465 (3,2271)	2,07 [1,63; 2,51], <0,0001
FTC/TDF	424	1,034 (0,1456)	410	-2,536 (3,1555)	SMD: 0,65 [0,51; 0,79]

[a] basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Hinsichtlich Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte zeigt sich in Studie G292-0102 zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 2,34 [1,37; 3,31], p<0,0001), desgleichen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF in den Studien G292-0104 (MD [95%-KI]: 2,27 [1,83; 2,70], p<0,0001) und G292-0111 (MD [95%-KI]: 2,07 [1,63; 2,51], p<0,0001).

Die zugunsten von FTC/TAF ausgeprägten Unterschiede zwischen den Behandlungen waren statistisch signifikant und klinisch relevant.

Tabelle 4-101: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0102[a]					
FTC/TAF	103	1,03 (0,135)	96	-0,67 (2,180)	2,45 [1,45; 3,45], <0,0001 SMD: 0,91 [0,56; 1,26]
FTC/TDF	57	1,04 (0,138)	54	-3,12 (3,367)	
G292-0104[a]					
FTC/TAF	424	1,033 (0,1571)	404	-0,865 (3,2532)	2,34 [1,89; 2,78], <0,0001 SMD: 0,73 [0,58; 0,87]
FTC/TDF	424	1,023 (0,1503)	394	-3,200 (3,1759)	
G292-0111[a]					
FTC/TAF	412	1,049 (0,1539)	387	-0,454 (3,2456)	2,08 [1,63; 2,53], <0,0001 SMD: 0,65 [0,50; 0,79]
FTC/TDF	424	1,034 (0,1456)	390	-2,531 (3,1693)	
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102					
FTC/TAF	85	1,02 (0,142)	82	-0,84 (2,582)	2,98 [2,04; 3,92], <0,0001 SMD: 1,14 [0,75; 1,52]
FTC/TDF	48	1,09 (0,145)	47	-3,82 (2,651)	

[a] basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

<u>In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111</u>

Mittels Observed-Auswertung zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie in der Analyse mittels LOCF-Imputation. Auch hier besteht klinische Relevanz.

<u>In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102</u>

Mittels Observed-Auswertung lag hinsichtlich Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF vor (MD [95%-KI]: 2,98 [2,04; 3,92], p<0,0001). Dieser statistisch signifikante Unterschied zugunsten von FTC/TAF ist auch klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 1,14 [0,75; 1,52]).

Tabelle 4-102: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104[a]					
FTC/TAF	345	1,037 (0,1583)	327	-0,863 (2,7714)	2,38 [1,92; 2,84], <0,0001 SMD: 0,82 [0,65; 0,98]
FTC/TDF	316	1,032 (0,1484)	290	-3,243 (3,0672)	
G292-0111[a]					
FTC/TAF	324	1,066 (0,1480)	304	-0,448 (3,2827)	1,94 [1,43; 2,45], <0,0001 SMD: 0,61 [0,44; 0,77]
FTC/TDF	327	1,043 (0,1438)	296	-2,386 (3,072)	

[a] basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

<u>In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111</u>

Konsistent zu der Analyse, in der Patienten mit Osteoporose-Medikation berücksichtigt werden, besteht auch unter Ausschluss der Patienten mit Osteoporose-Medikation in beiden Studien ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Tabelle 4-103: Ergebnisse zu Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0102[a]	96	4 (4,2)	54	12 (22,2)	0,15 [0,05; 0,50], 0,0019 0,19 [0,06; 0,55], 0,0024 -0,18 [-0,30; -0,06], 0,0027
G292-0104[a]	404	21 (5,2)	394	97 (24,6)	0,17 [0,10; 0,28], <0,0001 0,21 [0,13; 0,33], <0,0001 -0,19 [-0,24; -0,15], <0,0001
G292-0111[a]	387	13 (3,4)	390	72 (18,5)	0,15 [0,08; 0,28], <0,0001 0,18 [0,10; 0,32], <0,0001 -0,15 [-0,19; -0,11], <0,0001
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102	82	5 (6,1)	47	15 (31,9)	0,14 [0,05; 0,41], 0,0004 0,19 [0,07; 0,49], 0,0006 -0,26 [-0,40; -0,12], 0,0004

[a] basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

<u>In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111</u>

Hinsichtlich Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% bestehen zu Woche 48 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. In Studie G292-0102 nahm bei vier (4,2%) FTC/TAF-Patienten und zwölf (22,2%) FTC/TDF-Patienten die Knochendichte in der Hüfte um >5% ab. In den Studien G292-0104 hatten 21 (5,2%) FTC/TAF-Patienten und 97 (24,6%) FTC/TDF-Patienten und in Studie G292-0111 13 (3,4%) FTC/TAF-Patienten und 72 (18,5%) FTC/TDF-Patienten eine Knochendichte-Abnahme in der Hüfte um >5%.

<u>In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102</u>

Fünf (6,1%) Patienten im FTC/TAF-Arm und 15 (31,9%) Patienten im FTC/TDF-Arm hatten eine Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5%. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,14 [0,05; 0,41], p=0,0004).

Tabelle 4-104: Ergebnisse zu Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0102[a]	64	3 (4,7)	45	5 (11,1)	0,39 [0,09; 1,74], 0,2185 0,42 [0,11; 1,68], 0,2202 -0,06 [-0,17; 0,04], 0,2324
G292-0104[a]	304	18 (5,9)	280	30 (10,7)	0,52 [0,29; 0,96], 0,0376 0,55 [0,32; 0,97], 0,0384 -0,05 [-0,09; 0,00], 0,0364
G292-0111[a]	305	7 (2,3)	294	24 (8,2)	0,26 [0,11; 0,62], 0,0024 0,28 [0,12; 0,64], 0,0026 -0,06 [-0,09; -0,02], 0,0012
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102	64	2 (3,1)	40	7 (17,5)	0,15 [0,03; 0,77], 0,0233 0,18 [0,04; 0,82], 0,0264 -0,14 [-0,27; -0,02], 0,0245

[a] basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

In Studie G292-0102 besteht hinsichtlich Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. In Studie G292-0104 verschlechterte sich der klinische Status der Knochendichte in der Hüfte bei statistisch signifikant weniger Patienten im FTC/TAF-Arm im Vergleich zum FTC/TDF-Arm (OR [95%-KI]: 0,52 [0,29; 0,96], p=0,0376). Und auch in Studie G292-0111 ist dieser Unterschied statistisch signifikant zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,26 [0,11; 0,62], 0,0024). Gestützt wird dies für die beiden Studien G292-0104 und G292-0111 jeweils durch die im Rahmen der präspezifizierten Auswertung durchgeführten Analysen mittels Rang-ANCOVA (siehe Tabelle 4-106 und Tabelle 4-107).

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Der klinische Status der Knochendichte in der Hüfte verschlechterte sich bei einem deutlich höheren Anteil von Patienten im FTC/TDF-Arm im Vergleich zum FTC/TAF-Arm. Der

Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,15 [0,03; 0,77], p=0,0233). Gestützt wird dies durch die im Rahmen der präspezifizierten Auswertung durchgeführte Analyse mittels Rang-ANCOVA (siehe Tabelle 4-108).

Im Folgenden werden die dem Endpunkt Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) zugrundeliegenden Ergebnisse aus den Einzelstudien dargestellt.

Tabelle 4-105: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Hüfte nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**				**FTC/TDF**			
G292-0102	**Baseline**				**Baseline**			
Status	**1 N=68**	**2 N=30**	**3 N=0**	**Fehlend N=5**	**1 N=46**	**2 N=11**	**3 N=0**	**Fehlend N=0**
1	61 (95,3)	3 (10,7)	0	3	40 (88,9)	0	0	0
2	3 (4,7)	25 (89,3)	0	0	5 (11,1)	9 (100)	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
Fehlend	4	2	0	2	1	2	0	0
Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA[a]								p=0,12

[a] adjustiert für klinischen Status zu Baseline
1=Normal, 2=Osteopenie, 3=Osteoporose
Basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
ANCOVA=Analysis of Covariance, FTC=Emtricitabin, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-106: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Hüfte nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0104, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 48)

Studie G292-0104	**FTC/TAF**				**FTC/TDF**			
	Baseline				**Baseline**			
Status	**1** **N=318**	**2** **N=99**	**3** **N=3**	**Fehlend** **N=4**	**1** **N=303**	**2** **N=119**	**3** **N=0**	**Fehlend** **N=2**
1	286 (94,1)	5 (5,3)	0	1	250 (89,3)	3 (2,7)	0	1
2	17 (5,6)	88 (93,6)	0	0	30 (10,7)	108 (96,4)	0	0
3	1 (0,3)	1 (1,1)	3 (100)	0	0	1 (0,9)	0	0
Fehlend	14	5	0	3	23	7	0	1
Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA[a]								p=0,028

[a] adjustiert für klinischen Status zu Baseline
1=Normal, 2=Osteopenie, 3=Osteoporose
Basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
ANCOVA=Analysis of Covariance, FTC=Emtricitabin, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-107: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Hüfte nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 48)

Studie G292-0111	**FTC/TAF**				**FTC/TDF**			
	Baseline				**Baseline**			
Status	**1** **N=324**	**2** **N=80**	**3** **N=2**	**Fehlend** **N=6**	**1** **N=323**	**2** **N=96**	**3** **N=0**	**Fehlend** **N=5**
1	298 (97,7)	9 (11,8)	0	3	270 (91,8)	5 (5,5)	0	1
2	7 (2,3)	65 (85,5)	0	0	24 (8,2)	85 (93,4)	0	2
3	0	2 (2,6)	2 (100)	0	0	1 (1,1)	0	1
Fehlend	19	4	0	3	29	5	0	1
Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA[a]								p<0,001

[a] adjustiert für klinischen Status zu Baseline
1=Normal, 2=Osteopenie, 3=Osteoporose
Basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
ANCOVA=Analysis of Covariance, FTC=Emtricitabin, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-108: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Hüfte nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**				**FTC/TDF**			
G299-0102	**Baseline**				**Baseline**			
Status	**1** **N=67**	**2** **N=17**	**3** **N=1**	**Fehlend** **N=0**	**1** **N=41**	**2** **N=6**	**3** **N=0**	**Fehlend** **N=1**
1	62 (96,9)	1 (5,9)	0	0	33 (82,5)	0	0	0
2	2 (3,1)	16 (94,1)	0	0	7 (17,5)	6 (100)	0	0
3	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0
Fehlend	3	0	0	0	1	0	0	1
Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA[a]								p=0,010

[a] adjustiert für klinischen Status zu Baseline
1=Normal, 2=Osteopenie, 3=Osteoporose
ANCOVA=Analysis of Covariance, FTC=Emtricitabin, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

G292-0102:

In Studie G292-0102 zeigt sich, dass weniger Patienten im FTC/TAF-Arm (insgesamt drei [3,3%] von 92 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48) eine Verschlechterung des klinischen Status der Knochendichte in der Hüfte (von Normal [1] zu Osteopenie [2], von Normal [1] zu Osteoporose [3] oder von Osteopenie [2] zu Osteoporose [3]) aufwiesen als im FTC/TDF-Arm (fünf [9,3%] von 54 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48). Der Status von drei (10,7%) FTC/TAF-Patienten, die zu Baseline eine Osteopenie aufwiesen, verbesserte sich, so dass sie zu Woche 48 einen normalen klinischen Status der Knochendichte in der Hüfte aufwiesen. Unter einer Behandlung mit FTC/TDF wies keiner der Patienten eine Verbesserung auf. Der Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA, adjustiert für den klinischen Status zu Baseline, ist nicht statistisch signifikant (p=0,12).

G292-0104:

In Studie G292-0104 zeigt sich, dass weniger Patienten im FTC/TAF-Arm (insgesamt 19 [4,7%] von 401 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48) eine Verschlechterung des klinischen Status der Knochendichte in der Hüfte (von Normal [1] zu Osteopenie [2], von Normal [1] zu Osteoporose [3] oder von Osteopenie [2] zu Osteoporose [3]) aufwiesen als im FTC/TDF-Arm (31 [7,9%] von 392 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48). Der Status von fünf (5,3%) FTC/TAF-Patienten, die zu Baseline eine Osteopenie aufwiesen, verbesserte sich, so dass sie zu Woche 48 einen normalen klinischen Status der Knochendichte in der Hüfte aufwiesen. Unter einer Behandlung mit FTC/TDF waren dies drei (2,7%) Patienten. Der Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA, adjustiert für den klinischen Status zu Baseline, ist statistisch signifikant (p=0,028).

G292-0111:

In Studie G292-0111 zeigt sich, dass weniger Patienten im FTC/TAF-Arm (insgesamt neun [2,3%] von 383 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48) eine Verschlechterung des klinischen Status der Knochendichte in der Hüfte (von Normal [1] zu Osteopenie [2], von Normal [1] zu Osteoporose [3] oder von Osteopenie [2] zu Osteoporose [3]) aufwiesen als im FTC/TDF-Arm (25 [6,5%] von 385 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48). Der Status von neun (11,8%) FTC/TAF-Patienten, die zu Baseline eine Osteopenie aufwiesen, verbesserte sich, so dass sie zu Woche 48 einen normalen klinischen Status der Knochendichte in der Hüfte aufwiesen. Unter einer Behandlung mit FTC/TDF waren dies fünf (5,5%) Patienten. Der Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA, adjustiert für den klinischen Status zu Baseline, ist statistisch signifikant (p<0,001).

G299-0102:

In Studie G299-0102 zeigt sich, dass weniger Patienten im FTC/TAF-Arm (insgesamt zwei [2,4%] von 82 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48) eine Verschlechterung des klinischen Status der Knochendichte in der Hüfte (von Normal [1] zu Osteopenie [2], von Normal [1] zu Osteoporose [3] oder von Osteopenie [2] zu Osteoporose [3]) aufwiesen als im FTC/TDF-Arm (sieben [15,2%] von 46 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48). Der Status von einem (5,9%) FTC/TAF-Patienten, der zu Baseline eine Osteopenie aufwies, verbesserte sich, so dass er zu Woche 48 einen normalen klinischen Status der Knochendichte in der Hüfte aufwies. Unter einer Behandlung mit FTC/TDF war dies kein Patient. Der Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA, adjustiert für den klinischen Status zu Baseline, ist statistisch signifikant (p=0,010).

Knochendichte in der Wirbelsäule

Tabelle 4-109: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 48)

Studie	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0102[a]					
FTC/TAF	106	1,12 (0,163)	102	-0,95 (3,445)	2,20 [1,14; 3,26], <0,0001
FTC/TDF	58	1,14 (0,160)	58	-3,15 (3,200)	SMD: 0,65 [0,32; 0,98]
G292-0104[a]					
FTC/TAF	427	1,138 (0,1785)	410	-1,311 (3,0645)	1,70 [1,26; 2,15], <0,0001
FTC/TDF	425	1,106 (0,1607)	414	-3,014 (3,4282)	SMD: 0,52 [0,38; 0,66]

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
G292-0111[a]					
FTC/TAF	418	1,132 (0,1732)	407	-1,228 (3,0307)	1,52 [1,11; 1,94], <0,0001
FTC/TDF	425	1,122 (0,1637)	414	-2,751 (3,0588)	SMD: 0,50 [0,36; 0,64]

[a] basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-110: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0102[a]					
FTC/TAF	106	1,12 (0,163)	99	-1,02 (3,447)	2,22 [1,14; 3,30], <0,0001
FTC/TDF	58	1,14 (0,160)	56	-3,24 (3,219)	SMD: 0,66 [0,32; 0,99]
G292-0104[a]					
FTC/TAF	427	1,138 (0,1785)	402	-1,337 (3,0715)	1,62 [1,17; 2,07], <0,0001
FTC/TDF	425	1,106 (0,1607)	396	-2,956 (3,3524)	SMD: 0,50 [0,36; 0,64]
G292-0111[a]					
FTC/TAF	418	1,132 (0,1732)	393	-1,244 (3,0389)	1,46 [1,04; 1,88], <0,0001
FTC/TDF	425	1,122 (0,1637)	394	-2,703 (2,9381)	SMD: 0,49 [0,35; 0,63]
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102					
FTC/TAF	86	1,12 (0,155)	83	-1.57 (3,920)	2,05 [0,82; 3,28], 0,0011
FTC/TDF	48	1,18 (0,172)	47	-3.62 (3,128)	SMD: 0,56 [0,19; 0,92]

[a] basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

<u>In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111</u>

Sowohl mittels LOCF-Imputation als auch in der Observed-Auswertung zeigt sich hinsichtlich Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule in allen drei Studien ein statistisch signifikanter als auch klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. In Studie G292-0102 liegt die MD [95%-KI] mittels

LOCF-Imputation bei 2,20 [1,14; 3,26] mit p<0,0001 (SMD [95%-KI]: 0,65 [0,32; 0,98]), in Studie G292-0104 bei 1,70 [1,26; 2,15] mit p<0,0001 (SMD [95%-KI]: 0,52 [0,38; 0,66]) und in Studie G292-0111 bei 1,52 [1,11; 1,94] mit p<0,0001 (SMD [95%-KI]: 0,50 [0,36; 0,64]).

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Für Studie G299-0102 liegt lediglich eine Observed-Auswertung dieses Endpunkts vor. Dort zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 2,05 [0,82; 3,28], p=0,0011; SMD [95%-KI]: 0,56 [0,19; 0,92]), der jedoch keine klinische Relevanz zeigt.

Tabelle 4-111: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104[a]					
FTC/TAF	346	1,147 (0,1774)	325	-1,281 (2,8630)	1,56 [1,07; 2,05], <0,0001 SMD: 0,51 [0,35; 0,67]
FTC/TDF	318	1,122 (0,1577)	292	-2,842 (3,2660)	
G292-0111[a]					
FTC/TAF	331	1,151 (0,1670)	311	-1,174 (2,9618)	1,45 [0,99; 1,90], <0,0001 SMD: 0,51 [0,34; 0,67]
FTC/TDF	329	1,126 (0,1547)	299	-2,620 (2,7494)	

[a] basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

Konsistent zu der Analyse, in der Patienten mit Osteoporose-Medikation berücksichtigt werden, besteht auch unter Ausschluss der Patienten mit Osteoporose-Medikation in beiden Studien ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Tabelle 4-112: Ergebnisse zu Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0102[a]	99	8 (8,1)	56	13 (23,2)	0,29 [0,11; 0,75], 0,0110 0,35 [0,15; 0,79], 0,0114 -0,15 [-0,27; -0,03], 0,0158
G292-0104[a]	402	37 (9,2)	396	97 (24,5)	0,31 [0,21; 0,47], <0,0001 0,38 [0,26; 0,53], <0,0001 -0,15 [-0,20; -0,10], <0,0001
G292-0111[a]	393	43 (10,9)	394	85 (21,6)	0,45 [0,30; 0,66], <0,0001 0,51 [0,36; 0,71], <0,0001 -0,11 [-0,16; -0,06], <0,0001
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102	83	12 (14,5)	47	10 (21,3)	0,63 [0,25; 1,58], 0,3217 0,68 [0,32; 1,45], 0,3185 -0,07 [-0,21; 0,07], 0,3375

[a] basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

<u>In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111</u>

In allen drei Studien besteht hinsichtlich Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5%, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. In Studie G292-0102 liegt das OR [95%-KI] bei 0,29 [0,11; 0,75] mit p=0,0110, in Studie G292-0104 bei 0,31 [0,21; 0,47] mit p<0,0001 und in Studie G292-0111 bei 0,45 [0,30; 0,66] mit p<0,0001.

<u>In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102</u>

Es besteht hinsichtlich Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-113: Ergebnisse zu Verschlechterung Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0102[a]	62	7 (11,3)	41	4 (9,8)	1,18 [0,32; 4,31], 0,8052 1,16 [0,36; 3,70], 0,8056 0,02 [-0,10; 0,14], 0,8025
G292-0104[a]	282	27 (9,6)	246	33 (13,4)	0,68 [0,40; 1,17], 0,1672 0,71 [0,44; 1,15], 0,1676 -0,04 [-0,09; 0,02], 0,1689
G292-0111[a]	268	22 (8,2)	264	41 (15,5)	0,49 [0,28; 0,84], 0,0101 0,53 [0,32; 0,86], 0,0107 -0,07 [-0,13; -0,02], 0,0087
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102	53	5 (9,4)	37	9 (24,3)	0,32 [0,10; 1,06], 0,0631 0,39 [0,14; 1,06], 0,0659 -0,15 [-0,31; 0,01], 0,0666

[a] basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

In den Studien G292-0102 und G292-0104 besteht hinsichtlich Verschlechterung Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. In Studie G292-0111 besteht diesbezüglich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF. Das OR [95%-KI] liegt bei 0,49 [0,28; 0,84] mit p=0,0101. Die im Rahmen der präspezifizierten Auswertung durchgeführten Analysen mittels Rang-ANCOVA zeigen für die Studie G292-0104 und G292-0111 signifikante Unterschiede (siehe Tabelle 4-115 und Tabelle 4-116).

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Es besteht hinsichtlich Verschlechterung Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die im Rahmen der präspezifizierten Auswertung

durchgeführte Analyse mittels Rang-ANCOVA zeigt jedoch einen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 4-117).

Im Folgenden werden die dem Endpunkt Verschlechterung Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) zugrundeliegenden Ergebnisse aus den Einzelstudien dargestellt.

Tabelle 4-114: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Wirbelsäule nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 48)

Studie G292-0102	**FTC/TAF**				**FTC/TDF**			
	Baseline				**Baseline**			
Status	**1 N=66**	**2 N=31**	**3 N=4**	**Fehlend N=5**	**1 N=41**	**2 N=17**	**3 N=0**	**Fehlend N=0**
1	55 (88,7)	3 (10,3)	0	3	37 (90,2)	1 (6,7)	0	0
2	7 (11,3)	26 (89,7)	1 (25,0)	0	4 (9,8)	14 (93,3)	0	0
3	0	0	3 (75,0)	0	0	0	0	0
Fehlend	4	2	0	2	0	2	0	0
Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA[a]								p=0,95

[a] adjustiert für klinischen Status zu Baseline
1=Normal, 2=Osteopenie, 3=Osteoporose
Basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
ANCOVA=Analysis of Covariance, FTC=Emtricitabin, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-115: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Wirbelsäule nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0104, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 48)

Studie G292-0104	**FTC/TAF**				**FTC/TDF**			
	Baseline				**Baseline**			
Status	**1 N=300**	**2 N=108**	**3 N=15**	**Fehlend N=4**	**1 N=265**	**2 N=144**	**3 N=14**	**Fehlend N=2**
1	255 (90,4)	10 (9,6)	0	0	213 (86,6)	2 (1,5)	0	1
2	27 (9,6)	90 (86,5)	0	1	33 (13,4)	120 (88,9)	1 (7,7)	0
3	0	4 (3,8)	13 (100)	0	0	13 (9,6)	12 (92,3)	0
Fehlend	18	4	2	3	19	9	1	1
Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA[a]								p=0,009

[a] adjustiert für klinischen Status zu Baseline
1=Normal, 2=Osteopenie, 3=Osteoporose
Basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
ANCOVA=Analysis of Covariance, FTC=Emtricitabin, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-116: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Wirbelsäule nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 48)

Studie G292-0111	**FTC/TAF**				**FTC/TDF**			
	Baseline				**Baseline**			
Status	**1** **N=283**	**2** **N=111**	**3** **N=18**	**Fehlend** **N=6**	**1** **N=291**	**2** **N=120**	**3** **N=9**	**Fehlend** **N=5**
1	246 (91,8)	4 (3,8)	0	2	223 (84,5)	3 (2,6)	0	1
2	22 (8,2)	93 (89,4)	3 (17,6)	1	41 (15,5)	106 (91,4)	1 (11,1)	1
3	0	7 (6,7)	14 (82,4)	0	0	7 (6,0)	8 (88,9)	1
Fehlend	15	7	1	3	27	4	0	2
Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA[a]								p=0,012

[a] adjustiert für klinischen Status zu Baseline
1=Normal, 2=Osteopenie, 3=Osteoporose
Basierend auf dem Woche 96-Datenschnitt
ANCOVA=Analysis of Covariance, FTC=Emtricitabin, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-117: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Wirbelsäule nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 48)

Studie G299-0102	**FTC/TAF**				**FTC/TDF**			
	Baseline				**Baseline**			
Status	**1** **N=55**	**2** **N=29**	**3** **N=2**	**Fehlend** **N=0**	**1** **N=38**	**2** **N=8**	**3** **N=1**	**Fehlend** **N=1**
1	48 (90,6)	3 (10,7)	0	0	28 (75,7)	0	0	0
2	5 (9,4)	24 (85,7)	0	0	9 (24,3)	7 (87,5)	0	0
3	0	1 (3,6)	2 (100)	0	0	1 (12,5)	1 (100)	0
Fehlend	2	1	0	0	1	0	0	1
Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA[a]								p=0,024

[a] adjustiert für klinischen Status zu Baseline
1=Normal, 2=Osteopenie, 3=Osteoporose
ANCOVA=Analysis of Covariance, FTC=Emtricitabin, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

<u>In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111</u>

G292-0102:

In Studie G292-0102 zeigt sich, dass ein ähnlicher Anteil an Patienten im FTC/TAF-Arm (insgesamt sieben [7,4%] von 95 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48) eine Verschlechterung des klinischen Status des Knochendichte in der Wirbelsäule (von Normal

[1] zu Osteopenie [2], von Normal [1] zu Osteoporose [3] oder von Osteopenie [2] zu Osteoporose [3]) aufwiesen als im FTC/TDF-Arm (vier [7,1%] von 56 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48). Der Status von drei (10,3%) FTC/TAF-Patienten, die zu Baseline eine Osteopenie aufwiesen, und von einem (25,0%) Patienten, der zu Baseline eine Osteoporose aufwies, verbesserte sich, so dass sie zu Woche 48 einen normalen klinischen Status der Knochendichte in der Wirbelsäule aufwiesen bzw. nur noch eine Osteopenie aufwiesen. Unter einer Behandlung mit FTC/TDF war dies ein (6,7%) Patient bzw. kein Patient (kein Patient wies zu Baseline Osteoporose auf). Der Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA, adjustiert für den klinischen Status zu Baseline, ist nicht statistisch signifikant (p=0,95).

G292-0104:

In Studie G292-0104 zeigt sich, dass weniger Patienten im FTC/TAF-Arm (insgesamt 31 [7,8%] von 399 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48) eine Verschlechterung des klinischen Status des Knochendichte in der Wirbelsäule (von Normal [1] zu Osteopenie [2], von Normal [1] zu Osteoporose [3] oder von Osteopenie [2] zu Osteoporose [3]) aufwiesen als im FTC/TDF-Arm (46 [11,7%] von 394 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48). Der Status von zehn (9,6%) FTC/TAF-Patienten, die zu Baseline eine Osteopenie aufwiesen, verbesserte sich, so dass sie zu Woche 48 einen normalen klinischen Status der Knochendichte in der Wirbelsäule aufwiesen. Unter einer Behandlung mit FTC/TDF waren dies zwei (1,5%) bzw. ein (7,7%) Patient. Der Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA, adjustiert für den klinischen Status zu Baseline, ist statistisch signifikant (p=0,009).

G292-0111:

In Studie G292-0111 zeigt sich, dass weniger Patienten im FTC/TAF-Arm (insgesamt 29 [7,5%] von 389 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48) eine Verschlechterung des klinischen Status der Knochendichte in der Wirbelsäule (von Normal [1] zu Osteopenie [2], von Normal [1] zu Osteoporose [3] oder von Osteopenie [2] zu Osteoporose [3]) aufwiesen als im FTC/TDF-Arm (48 [12,3%] von 389 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48). Der Status von vier (3,8%) FTC/TAF-Patienten, die zu Baseline eine Osteopenie aufwiesen, und von drei (17,6%) Patienten, die zu Baseline eine Osteoporose aufwiesen, verbesserte sich, so dass sie zu Woche 48 einen normalen klinischen Status der Knochendichte in der Wirbelsäule bzw. nur noch eine Osteopenie aufwiesen. Unter einer Behandlung mit FTC/TDF waren dies drei (2,6%) bzw. ein (11,1%) Patient. Der Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA, adjustiert für den klinischen Status zu Baseline, ist statistisch signifikant (p=0,012).

G299-0102:

In Studie G299-0102 zeigt sich, dass weniger Patienten im FTC/TAF-Arm (insgesamt sechs [7,2%] von 83 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48) eine Verschlechterung des klinischen Status der Knochendichte in der Wirbelsäule (von Normal [1] zu Osteopenie [2], von Normal [1] zu Osteoporose [3] oder von Osteopenie [2] zu Osteoporose [3]) aufwiesen als im FTC/TDF-Arm (zehn [21,7%] von 46 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48).

Der Status von drei (10,7%) FTC/TAF-Patienten, die zu Baseline eine Osteopenie aufwiesen, verbesserte sich, so dass sie zu Woche 48 einen normalen klinischen Status der Knochendichte in der Wirbelsäule aufwiesen. Unter einer Behandlung mit FTC/TDF war dies kein Patient. Der Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA, adjustiert für den klinischen Status zu Baseline, ist statistisch signifikant (p=0,024).

Health Utilization Assessment

Tabelle 4-118: Ergebnisse zu Health Utilization Assessment aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104					
Hospitalisierungen	431	58 (13,5)	427	52 (12,2)	1,12 [0,75; 1,67], 0,5754 1,11 [0,78; 1,57], 0,5755 0,01 [-0,03; 0,06], 0,5751
Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems	431	164 (38,1)	427	162 (37,9)	1,00 [0,76; 1,32], 0,9731 1,00 [0,85; 1,19], 0,9731 0,00 [-0,06; 0,07], 0,9731
Ungeplante Besuche beim Spezialisten	431	89 (20,6)	427	91 (21,3)	0,96 [0,69; 1,33], 0,8118 0,97 [0,75; 1,26], 0,8118 -0,01 [-0,06; 0,05], 0,8118
G292-0111					
Hospitalisierungen	428	63 (14,7)	434	62 (14,3)	1,04 [0,71; 1,51], 0,8565 1,03 [0,75; 1,42], 0,8565 0,00 [-0,04; 0,05], 0,8565
Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems	428	150 (35,0)	434	165 (38,0)	0,88 [0,67; 1,16], 0,3651 0,92 [0,77; 1,10], 0,3654 -0,03 [-0,09; 0,03], 0,3647
Ungeplante Besuche beim Spezialisten	428	97 (22,7)	434	98 (22,6)	1,00 [0,73; 1,38], 0,9768 1,00 [0,78; 1,28], 0,9768 0,00 [-0,06; 0,06], 0,9768

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0104 und G292-0111

Bis Woche 48 zeigten sich in Studie G292-0104 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich Hospitalisierungen (OR [95%-KI]: 1,12 [0,75; 1,67], p=0,5754), Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems (OR [95%-KI]: 1,00 [0,76; 1,32], p=0,9731) bzw. Ungeplante Besuche beim Spezialisten (OR [95%-KI]: 0,96 [0,69; 1,33], p=0,8118). In Studie G292-0111 zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich Hospitalisierungen (OR [95%-KI]: 1,04 [0,71; 1,51], p=0,8565), Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems (OR [95%-KI]: 0,88 [0,67; 1,16], p=0,3651) bzw. Ungeplante Besuche beim Spezialisten (OR [95%-KI]: 1,00 [0,73; 1,38], p=0,9768).

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

Tabelle 4-119: Ergebnisse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0102[a]	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

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit DRV/co					
G299-0102 (bis Studienende)	103	2 (1,9)	50	0	POR: 4,46 [0,23; 86,47], 0,3229 2,49 [0,12; 52,80], 0,5588 2,45 [0,12; 50,13], 0,5602 0,02 [-0,02; 0,06], 0,3410

[a] basierend auf dem Woche-96-Datenschnitt
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, DRV=Darunavir, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Rein formal wurden AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) zu Woche 48 in Studie G292-0102 bei zwei (1,8%) FTC/TAF-Patienten und keinem FTC/TDF-Patienten erfasst. In Studie G292-0104 waren dies sechs (1,4%) FTC/TAF-Patienten und ein Patient im FTC/TDF-Arm (0,2%). In Studie G292-0111 wiesen sieben (1,6%) Patienten der FTC/TAF-Gruppe und sechs (1,4%) FTC/TDF-Patienten AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) auf. Insgesamt wurden bei 15 Patienten (1,5%) in den FTC/TAF-Armen und sieben Patienten (0,8%) in den FTC/TDF-Armen AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) diagnostiziert. Bei einem der Patienten mit einem AIDS-definierenden Ereignis (G292-0102: 1536-2012) wurde die Studie abgebrochen; alle anderen Patienten führten ihre Therapie unverändert fort.

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.

Außerdem ist hier analog zu den unerwünschten Ereignissen eine weitere Operationalisierung notwendig, um diese Ereignisse im Sinne eines klinischen Endpunkts sowohl formal als auch medizinisch sinnvoll bestmöglich und adäquat abzubilden, d. h. es sind ebenso wie bei den unerwünschten Ereignissen nur solche Ereignisse zu berücksichtigen, die nach Behandlungsbeginn auftraten oder sich verschlechtert haben, und entsprechend als „treatment-emergent adverse events“ klassifiziert wurden (TEAE). 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 4-120, Tabelle 4-121 und Tabelle 4-122 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 4-120: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) in Studie G292-0102 (randomisierte Phase)

Patient-ID	Diagnose	TEAE ja/nein[a]	Erkrankungs-zeitpunkt	Erkrankungs-ende	Schwere-grad
FTC/TAF					
1536-2012	*Cytomegalovirus Colitis*	*Ja*	*13*	*-*	*2*
	Mycobacterium avium complex-Infektion	*Ja*		*-*	*2*
0315-2030	**Herpes simplex-Infektion**	**Ja**	**69**	**-**	**1**

[a] gemäß Klassifizierung im Listing

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.

FTC=Emtricitabin, ID=Identifikationsnummer, TAF=Tenofoviralafenamid, TEAE=Unter Therapie aufgetretene unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-121: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) in Studie G292-0104 (Woche 48)

Patient-ID	Diagnose	TEAE ja/nein[a]	Erkrankungs-zeitpunkt	Erkrankungs-ende	Schwere-grad
FTC/TAF					
1966-4092	*Abfall CD4-Zellzahl auf <200/mm^3*	*Nein*	*-20*	*6*	*1*
0637-4094	*Ösophageale Candidiasis*	*Ja*	*22*	*31*	*2*
3030-4569	*Burkitt's Lymphom*	*Ja*	*49*	*-*	*3*
1236-4073	**Kaposi-Sarkom**	**Ja**	**92**	**250**	**1**
	Kaposi-Sarkom	**Ja**	**336**	**-**	**1**
2704-4329	**Mycobacterium avium complex-Infektion**	**Ja**	**106**	**-**	**3**
2480-4116	**Kaposi-Sarkom**	**Ja**	**339**	**-**	**1**
FTC/TDF					
0364-4211	*Cytomegalovirus Ösophagitis*	*Nein*	*-14*	*16*	*2*

[a] gemäß Klassifizierung im Listing

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.

CD4=Cluster of Differentiation 4, FTC=Emtricitabin, ID=Identifikationsnummer, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, TEAE=Unter Therapie aufgetretene unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-122: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) in Studie G292-0111 (Woche 48)

Patient-ID	Diagnose	TEAE ja/nein[a]	Erkrankungs-zeitpunkt	Erkrankungs-ende	Schwere-grad
FTC/TAF					
2854-5670	*Abfall CD4-Zellzahl auf <200/mm³*	*Nein*	*-54*	*58*	*2*
1790-5123	*Herpes simplex-Infektion*	*Nein*	*-30*	*-*	*1*
0986-5559	*Herpes simplex-Infektion*	*Nein*	*-10*	*16*	*1*
2704-5034	*Cytomegalovirus-Gastritis*	*Nein*	*-4*	*169*	*2*
1668-5411	**Herpes simplex-Infektion**	**Ja**	**169**	**-**	**2**
2728-5004	*Herpes simplex-Infektion*	*Ja*	*245*	*265*	*1*
2475-5161	**Kaposi-Sarkom (Ferse)**	**Ja**	**293**	**-**	**1**
	Kaposi-Sarkom (Wange)	**Ja**	**293**	**293**	**1**
FTC/TDF					
1624-5055	*Pneumocystis jirovecii-Pneumonie*	*Nein*	*-15*	*6*	*2*
	Cytomegalovirus-Infektion	*Nein*	*-2*	*29*	*2*
1808-5729	*Herpes simplex-Infektion*	*Ja*	*14*	*-*	*1*
2348-5662	*Kaposi-Sarkom*	*Ja*	*15*	*169*	*1*
0255-5134	*Parasitäre Gastroenteritis*	*Ja*	*54*	*-*	*2*
2854-5546	**Herpes simplex-Infektion**	**Ja**	**114**	**157**	**1**
7837-5695	**Herpes simplex-Infektion**	**Ja**	**282**	**-**	**1**

[a] gemäß Klassifizierung im Listing

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.

CD4=Cluster of Differentiation 4, FTC=Emtricitabin, ID=Identifikationsnummer, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, TEAE=Unter Therapie aufgetretene unerwünschte Ereignisse

Aus den rein formal gemeldeten, „treatment-emergent“ Fällen werden zur adäquaten Abbildung der Restunsicherheit eines potentiellen IRIS die Ereignisse herausgerechnet, die innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums nach Therapiebeginn aufgetreten und als Folge eines IRIS zu interpretieren sind; dieser Zeitraum wurde für die vorgelegte Analyse mit acht Wochen[21] konservativ definiert. Sowohl eine Herpes-Infektion als auch eine Kryptosporidien-

[21] 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

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. Analog zu der Protokoll-definierten ausschließlichen Berücksichtigung der unter Therapie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (als TEAE) sind auch AIDS-definierende Ereignisse, die aus unerwünschten Ereignissen erfasst werden, nur dann bewertungsrelevant, wenn der Erkrankungszeitpunkt nach Therapiebeginn lag und die Ereignisse somit als TEAE klassifiziert und gekennzeichnet wurden; auszuschließen sind damit die Ereignisse mit einem Erkrankungszeitpunkt vor Therapiebeginn (siehe hierzu Studienprotokoll Abschnitt 8.5.2) [159]. Diese sind im Original-Listing klar erkennbar an dem Minuszeichen vor dem Tag des Erkrankungszeitpunkts.

Bei acht der insgesamt 15 Patienten aus den 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 nicht zu werten (Erkrankungsbeginn vor Baseline) oder als IRIS (Erkrankungsbeginn binnen acht Wochen nach Behandlungsbeginn) interpretierbar. Außerdem dauerte eine im 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. Hinsichtlich des KS gibt es Hinweise darauf, dass dies unter antiretroviraler Therapie rezidivieren kann: Eine Analyse von Achenbach et al. [100] 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 zwölf Monaten Therapie bei 40%. In den 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) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) traten somit in Studie G292-0102 bei einem (0,9%) FTC/TAF-Patienten und keinem 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%)

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.

FTC/TAF-Patienten und ebenfalls kein Patient im 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 FTC/TAF-Gruppe und zwei (0,5%) FTC/TDF-Patienten mindestens ein AIDS-definierendes Ereignis (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) auf (POR [95%-KI]: 1,01 [0,14; 7,19], p=0,9926). In keiner Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

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 beschriebenen Ergebnisse nicht in der Zusatznutzenableitung berücksichtigt und auch keine Subgruppenanalysen zu diesem Endpunkt durchgeführt.

In Kombination mit DRV/co – Studie G299-0102

Formal wurden AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) in Studie G299-0102 bei zwei (1,9%) FTC/TAF-Patienten und einem (2,0%) Patienten unter FTC/TDF erfasst. Alle Patienten führten ihre Therapie unverändert fort.

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.

Außerdem ist hier analog zu den unerwünschten Ereignissen eine weitere Operationalisierung notwendig, um diese Ereignisse im Sinne eines klinischen Endpunkts sowohl formal als auch medizinisch sinnvoll bestmöglich und adäquat abzubilden, d. h. es sind ebenso wie bei den unerwünschten Ereignissen nur solche Ereignisse zu berücksichtigen, die nach Behandlungsbeginn auftraten oder sich verschlechtert haben, und entsprechend als „treatment-emergent adverse events“ klassifiziert wurden (TEAE). Ereignisse vor Behandlungsbeginn sind im Original-Listing klar erkennbar an dem Minuszeichen vor dem Tag des Erkrankungszeitpunkts. Vor diesem Hintergrund werden die Patienten, bei denen in der Studie G299-0102 AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) diagnostiziert wurden, in Tabelle 4-123 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 4-123: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) in Studie G299-0102

Patient-ID	Diagnose	TEAE ja/nein[a]	Erkrankungs-zeitpunkt	Erkrankungs-ende	Schwere-grad
FTC/TAF					
1645-3051	**Kaposi-Sarkom**	**Ja**	**88**	**-**	**2**
1965-3130	**Wasting-Syndrom**	**Ja**	**282**	**538**	**1**
FTC/TDF					
0031-3033	*Kaposi-Sarkom*	*Nein*	*-13*	*-*	*2*

[a] gemäß Klassifizierung im Listing

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.

FTC=Emtricitabin, ID=Identifikationsnummer, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, TEAE=Unter Therapie aufgetretene unerwünschte Ereignisse

Das AIDS-definierende Ereignis unter FTC/TDF trat vor Baseline auf und ist somit nicht zu berücksichtigen; beide Ereignisse unter FTC/TAF sind zu berücksichtigen (siehe Tabelle 4-123). Der Unterschied der zu berücksichtigenden Ereignisse zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (POR [95%-KI]: 4,46 [0,23; 86,47], p=0,3229). Dies zeigt sich auch unter Verwendung des OR und RR.

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 beschriebenen Ergebnisse nicht in der Zusatznutzenableitung berücksichtigt und auch keine Subgruppenanalysen zu diesem Endpunkt durchgeführt.

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten (Woche 96)

Mortalität

Tabelle 4-124: Ergebnisse zu Mortalität aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

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 FTC/TAF und ein (0,2%) bzw. zwei (0,5%) Patienten verstarben unter einer Behandlung mit 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.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-125: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

In Studie G292-0102 lag der Anteil Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis bis Woche 96 bei 94,3% im FTC/TAF-Arm und 94,9% im 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%) FTC/TAF-Patienten und 413 (94,9%) 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.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-126: Ergebnisse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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 (10,0)	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

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0104 und G292-0111

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in Studie G292-0104 bis Woche 96 bei 54 (12,4%) FTC/TAF-Patienten und 47 (10,9%) Patienten im 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 (10,0%) FTC/TAF-Patienten und 40 (9,2%) 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.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Tabelle 4-127: Ergebnisse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0104 und G292-0111

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 traten in Studie G292-0104 innerhalb von 96 Wochen Behandlung bei 55 (12,6%) FTC/TAF-Patienten und 41 (9,5%) Patienten im 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 FTC/TDF-Gruppe etwas höher, 51 (11,8%) FTC/TAF-Patienten und 60 (13,8%) 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.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-128: Ergebnisse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0104 und G292-0111

In Studie G292-0104 brachen bis Woche 96 fünf (1,1%) FTC/TAF-Patienten und elf (2,5%) Patienten im 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 FTC/TAF-Gruppe und neun (2,1%) 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.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Tabelle 4-129: Ergebnisse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104	435	111 (25,5)	432	108 (25,0)	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

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0104 und G292-0111

Erkrankungen des Nervensystems (SOC) traten in Studie G292-0104 bis Woche 96 bei 111 (25,5%) FTC/TAF-Patienten und 108 (25,0%) 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%) FTC/TAF-Patienten und 136 (31,3%) 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.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Tabelle 4-130: Ergebnisse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0104 und G292-0111

Psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten in Studie G292-0104 bis Woche 96 bei 103 (23,7%) FTC/TAF-Patienten und 116 (26,9%) 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%) FTC/TAF-Patienten und 121 (27,8%) 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.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Tabelle 4-131: Ergebnisse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0104 und G292-0111

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) traten innerhalb von 96 Wochen in Studie G292-0104 bei 130 (29,9%) FTC/TAF-Patienten und 117 (27,1%) 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%) FTC/TAF-Patienten und 141 (32,4%) 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.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Tabelle 4-132: Ergebnisse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0104 und G292-0111

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) traten in Studie G292-0104 bis Woche 96 bei 225 (51,7%) FTC/TAF-Patienten und 235 (54,4%) FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,90 [0,69; 1,17], p=0,4303). In Studie G292-0111 wiesen 238 (55,2%) FTC/TAF-Patienten und 238 (54,7%) Patienten im 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.

Nierenerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Tabelle 4-133: Ergebnisse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0104 und G292-0111

In Studie G292-0104 wiesen bis Woche 96 30 (6,9%) FTC/TAF-Patienten und 36 (8,3%) Patienten im 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%) FTC/TAF-Patienten und 58 (13,3%) FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,57 [0,37; 0,89], p=0,0141). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von FTC/TAF.

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)

Tabelle 4-134: Ergebnisse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

<u>In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0104 und G292-0111</u>

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) traten in Studie G292-0104 bis Woche 96 bei einem FTC/TAF-Patienten (0,2%) und fünf (1,2%) FTC/TDF-Patienten auf (POR [95%-KI]: 0,26 [0,05; 1,29], p=0,0997). In Studie G292-0111 wies kein FTC/TAF-Patient und vier (0,9%) Patienten im 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 FTC/TAF.

Nierenfunktionsstörungen

Wie beschrieben, wird jeder statistisch signifikante Vorteil hinsichtlich der Nierenfunktion als klinisch relevant erachtet – zumal die antiretrovirale Therapie als lebenslange Therapie über Jahrzehnte erfolgt und in den vorgelegten antiretroviralen Studien maximal ein Zeitraum von 96 Wochen betrachtet wird. Die klinische Relevanz ist somit durch die statistische Signifikanz gegeben. Eine zusätzliche Berechnung der SMD für diese Parameter erfolgt nicht.

Veränderung $eGFR_{CG}$

Tabelle 4-135: Ergebnisse zu Veränderung $eGFR_{CG}$ aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104					
FTC/TAF	435	121,6 (29,50)	398	-2,4 (16,75)	4,90 [2,52; 7,28], <0,0001
FTC/TDF	432	118,5 (31,71)	383	-7,3 (17,19)	
G292-0111					
FTC/TAF	431	120,0 (32,20)	372	1,1 (18,10)	7,30 [4,79; 9,81], <0,0001
FTC/TDF	435	118,8 (29,76)	370	-6,2 (16,72)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

Die MD hinsichtlich Veränderung $eGFR_{CG}$ lag in Studie G292-0104 zu Woche 96 bei 4,90 (95%-KI: [2,52; 7,28], p<0,0001). In Studie G292-0111 lag sie bei 7,30 (95%-KI: [4,79; 9,81], p <0,0001). Es besteht jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Tabelle 4-136: Ergebnisse zu Abnahme $eGFR_{CG}$ ≥25% aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104	434	67 (15,4)	431	136 (31,6)	0,40 [0,28; 0,55], <0,0001 0,49 [0,38; 0,63], <0,0001 -0,16 [-0,22; -0,11], <0,0001
G292-0111	428	62 (14,5)	434	125 (28,8)	0,42 [0,30; 0,59], <0,0001 0,50 [0,38; 0,66], <0,0001 -0,14 [-0,20; -0,09], <0,0001

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

In Studie G292-0104 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF hinsichtlich Abnahme $eGFR_{CG}$ ≥25% (OR [95%-KI]: 0,40 [0,28; 0,55], p<0,0001). In Studie G292-0111 zeigt sich für diesen Parameter ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,42 [0,30; 0,59], p<0,0001).

Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$

Tabelle 4-137: Ergebnisse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104					
FTC/TAF	435	106,8 (16,69)	398	-5,8 (11,15)	2,40 [0,73; 4,07], 0,0049
FTC/TDF	432	103,9 (16,85)	386	-8,2 (12,64)	
G292-0111					
FTC/TAF	431	105,0 (18,18)	373	-4,7 (12,16)	3,60 [1,86; 5,34], <0,0001
FTC/TDF	435	104,2 (18,80)	370	-8,3 (12,05)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

Die MD hinsichtlich Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ lag in Studie G292-0104 zu Woche 96 bei 2,40 (95%-KI: [0,73; 4,07], p=0,0049) und in Studie G292-0111 bei 3,60 (95%-KI: [1,86; 5,34], p<0,0001). Der Unterschied ist jeweils statistisch signifikant zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Tabelle 4-138: Ergebnisse zu Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25% aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104	434	92 (21,2)	431	153 (35,5)	0,49 [0,36; 0,66], <0,0001 0,60 [0,48; 0,75], <0,0001 -0,14 [-0,20; -0,08], <0,0001
G292-0111	428	93 (21,7)	434	158 (36,4)	0,48 [0,36; 0,66], <0,0001 0,60 [0,48; 0,74], <0,0001 -0,15 [-0,21; -0,09], <0,0001

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

<u>In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111</u>

In Studie G292-0104 zeigt sich bei signifikant mehr Patienten unter FTC/TDF eine Verschlechterung der Nierenfunktion, definiert als Abnahme der $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25%, als unter FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,49 [0,36; 0,66], p<0,0001). In Studie G292-0111 zeigt sich der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von FTC/TAF ebenfalls (OR [95%-KI]: 0,48 [0,36; 0,66], p<0,0001).

Strukturelle Nierenschädigungen

Wie beschrieben, haben strukturelle Nierenschädigungen, operationalisiert als Proteinurie (UACR, UPCR, U-B2M:CR, U-RBP:CR), einen konsekutiven Einfluss auf die sich mit dem Alter kontinuierlich verschlechternde Nierenfunktion, so dass auch bei den Protein-Parametern jede Verbesserung als klinisch relevant erachtet wird. Die klinische Relevanz ist somit auch bei der Proteinurie durch die statistische Signifikanz gegeben. Für diese Parameter wird keine SMD berechnet.

Veränderung UACR

Tabelle 4-139: Ergebnisse zu Veränderung UACR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104					
FTC/TAF	431	12,5 (39,89)	391	-3,4 (31,35)	-2,10 [-9,12; 4,92], 0,5575
FTC/TDF	426	28,7 (292,79)	379	-1,3 (62,50)	
G292-0111					
FTC/TAF	420	23,3 (100,58)	376	-5,8 (144,88)	5,70 [-19,92; 31,32], 0,6627
FTC/TDF	424	29,0 (220,56)	364	-11,5 (204,58)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

Hinsichtlich Veränderung UACR bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-140: Ergebnisse zu Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104	370	4 (1,1)	359	22 (6,1)	0,17 [0,06; 0,49], 0,0011 0,18 [0,06; 0,51], 0,0013 -0,05 [-0,08; -0,02], 0,0002
G292-0111	340	6 (1,8)	347	15 (4,3)	0,40 [0,15; 1,04], 0,0594 0,41 [0,16; 1,04], 0,0603 -0,03 [-0,05; 0,00], 0,0499

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

Hinsichtlich Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) besteht in Studie G292-0104 zu Woche 96 (OR [95%-KI]: 0,17 [0,06; 0,49], p=0,0011) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. Dies zeigt sich aus in der Last on treatment-Auswertung. In Studie G292-0111 bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-141: Ergebnisse zu Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104	21	13 (61,9)	20	10 (50,0)	1,62 [0,47; 5,63], 0,4438 1,24 [0,71; 2,15], 0,4482 0,12 [-0,18; 0,42], 0,4396
G292-0111	36	17 (47,2)	17	10 (58,8)	0,63 [0,20; 2,01], 0,4318 0,80 [0,47; 1,36], 0,4137 -0,12 [-0,40; 0,17], 0,4253

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111

Hinsichtlich Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) bestehen in beiden Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Veränderung UPCR

Tabelle 4-142: Ergebnisse zu Veränderung UPCR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**Baseline**		**Veränderung**		**Behandlungseffekt**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104					
FTC/TAF	435	72,9 (98,89)	396	-13,1 (99,73)	-27,00 [-42,36; -11,64], 0,0006
FTC/TDF	431	98,0 (539,78)	382	13,9 (117,70)	

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
G292-0111					
FTC/TAF	431	82,7 (171,57)	369	-15,4 (219,99)	-5,30 [-43,74; 33,14], 0,7870
FTC/TDF	435	93,5 (326,50)	366	-10,1 (304,59)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

Hinsichtlich Veränderung UPCR besteht in Studie G292-0104 ein statistisch signifikanter Unterschied zu Woche 96 zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -27,00 [-42,36; -11,64], p=0,0006). In Studie G292-0111 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-143: Ergebnisse zu Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104	375	12 (3,2)	365	24 (6,6)	0,47 [0,23; 0,95], 0,0366 0,49 [0,25; 0,96], 0,0373 -0,03 [-0,06; 0,00], 0,0331
G292-0111	351	6 (1,7)	352	10 (2,8)	0,59 [0,21; 1,65], 0,3196 0,60 [0,22; 1,64], 0,3200 -0,01 [-0,03; 0,01], 0,3140

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

Hinsichtlich Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) besteht in Studie G292-0104 zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,47 [0,23; 0,95], p=0,0366). In Studie G292-0111 besteht zu Woche 96 ein numerischer Unterschied zwischen den Behandlungen, dies ebenfalls zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,59 [0,21; 1,65], p=0,3196). Zu Last on treatment zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF.

Tabelle 4-144: Ergebnisse zu Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104	21	17 (81,0)	17	14 (82,4)	0,91 [0,17; 4,77], 0,9118 0,98 [0,73; 1,33], 0,9115 -0,01 [-0,26; 0,23], 0,9115
G292-0111	18	13 (72,2)	14	9 (64,3)	1,44 [0,32; 6,49], 0,6316 1,12 [0,69; 1,82], 0,6375 0,08 [-0,25; 0,40], 0,6325

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

Hinsichtlich Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) besteht in beiden Studien weder zu Woche 96 noch zu Last on treatment ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Veränderung U-RBP:CR

Tabelle 4-145: Ergebnisse zu Veränderung U-RBP:CR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104					
FTC/TAF	430	106,6 (297,86)	393	-10,0 (312,39)	-362,70 [-556,62; -168,78], 0,0002
FTC/TDF	428	194,3 (1.849,73)	382	352,7 (1.909,06)	
G292-0111					
FTC/TAF	425	91,2 (142,58)	379	6,5 (140,60)	-373,60 [-564,71; -182,49], 0,0001
FTC/TDF	427	220,8 (2.551,06)	363	380,1 (1.852,63)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

In Studie G292-0104 lag die MD hinsichtlich Veränderung U-RBP:CR bei -362,70 (95%-KI: [-556,62; -168,78], p=0,0002) und in Studie G292-0111 bei -373,60 (95%-KI: [-564,71; -182,49], p=0,0001). Die Unterschiede sind statistisch signifikant zugunsten von FTC/TAF.

Veränderung U-B2M:CR

Tabelle 4-146: Ergebnisse zu Veränderung U-B2M:CR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104					
FTC/TAF	428	405,3 (2.398,96)	390	-302,1 (2.489,38)	-906,80 [-1.386,20; -427,40], 0,0002
FTC/TDF	423	518,7 (4.977,62)	378	604,7 (4.075,35)	
G292-0111					
FTC/TAF	420	274,6 (784,15)	375	-143,3 (652,98)	-662,00 [-1.283,96; -40,04], 0,0370
FTC/TDF	425	677,5 (5.619,85)	360	518,7 (5.986,87)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

In Studie G292-0104 lag die MD hinsichtlich Veränderung U-RBP:CR bei -906,80 (95%-KI: [-1.386,20; -427,40], p=0,0002) und in Studie G292-0111 bei -662,0 (95%-KI: [-1.283,96; -40,04], p=0,0370).

Augenerkrankungen (SOC)

Tabelle 4-147: Ergebnisse zu Augenerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0104 und G292-0111

In Studie G292-0104 wiesen bis Woche 96 31 (7,1%) FTC/TAF-Patienten und 39 (9,0%) Patienten im 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%) FTC/TAF-Patienten und bei 44 (10,1%) 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.

Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Tabelle 4-148: Ergebnisse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
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

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0104 und G292-0111

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) traten in Studie G292-0104 bis Woche 96 bei zwölf (2,8%) FTC/TAF-Patienten und 15 (3,5%) FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,79 [0,36; 1,71], p=0,5462). In Studie G292-0111 wiesen acht (1,9%) FTC/TAF-Patienten und sechs (1,4%) Patienten im 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.

Osteoporose (PT)

Tabelle 4-149: Ergebnisse zu Osteoporose (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0104 und G292-0111

Osteoporose (PT) trat in Studie G292-0104 bis Woche 96 bei sieben (1,6%) FTC/TAF-Patienten und 14 (3,2%) FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,49 [0,20; 1,22], p=0,1256). In Studie G292-0111 wiesen acht (1,9%) FTC/TAF-Patienten und sieben (1,6%) Patienten im 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.

Osteopenie (PT)

Tabelle 4-150: Ergebnisse zu Osteopenie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
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
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt. /co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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					

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0104 und G292-0111

Osteopenien (PT) traten in Studie G292-0104 bis Woche 96 bei 30 (6,9%) FTC/TAF-Patienten und 42 (9,7%) FTC/TDF-Patienten auf (OR [95%-KI]: 0,69 [0,42; 1,12], p=0,1334). In Studie G292-0111 wiesen 29 (6,7%) FTC/TAF-Patienten und 28 (6,4%) Patienten im 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.

Veränderung der Knochendichte

Knochendichte in der Hüfte

Tabelle 4-151: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104					
FTC/TAF	424	1,033 (0,1571)	409	-0,974 (3,8614)	2,45 [1,92; 2,98], <0,0001 SMD: 0,64 [0,50; 0,78]
FTC/TDF	424	1,023 (0,1503)	413	-3,424 (3,8434)	

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
G292-0111					
FTC/TAF	412	1,049 (0,1539)	402	-0,506 (3,8334)	2,53 [2,00; 3,05], <0,0001 SMD: 0,66 [0,51; 0,80]
FTC/TDF	424	1,034 (0,1456)	411	-3,031 (3,8641)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0104 und G292-0111

Hinsichtlich Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte liegt zu Woche 96 bei in den Studien G292-0104 (MD [95%-KI]: 2,45 [1,92; 2,98], p<0,0001) und G292-0111 (MD [95%-KI]: 2,53 [2,00; 3,05], p<0,0001) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF vor. Die Unterschiede zwischen den Behandlungen waren auch klinisch relevant.

Tabelle 4-152: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104					
FTC/TAF	424	1,033 (0,1571)	375	-0,951 (3,8633)	2,56 [2,00; 3,13], <0,0001 SMD: 0,66 [0,51; 0,80]
FTC/TDF	424	1,023 (0,1503)	365	-3,515 (3,9451)	
G292-0111					
FTC/TAF	412	1,049 (0,1539)	341	-0,364 (3,8990)	2,66 [2,07; 3,25], <0,0001 SMD: 0,67 [0,52; 0,83]
FTC/TDF	424	1,034 (0,1456)	346	-3,023 (3,9796)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

Mittels Observed-Auswertung zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie in der Analyse mittels LOCF-Imputation. Auch hier besteht klinische Relevanz.

Tabelle 4-153: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104					
FTC/TAF	345	1,037 (0,1583)	303	-0,967 (3,4584)	2,54 [1,94; 3,14], <0,0001 SMD: 0,70 [0,53; 0,87]
FTC/TDF	316	1,032 (0,1484)	267	-3,507 (3,7654)	
G292-0111					
FTC/TAF	324	1,066 (0,1480)	267	-0,378 (3,8984)	2,40 [1,73; 3,06], <0,0001 SMD: 0,62 [0,44; 0,79]
FTC/TDF	327	1,043 (0,1438)	260	-2,774 (3,8749)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

Konsistent zu der Analyse, in der Patienten mit Osteoporose-Medikation berücksichtigt werden, besteht auch unter Ausschluss der Patienten mit Osteoporose-Medikation in beiden Studien ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Tabelle 4-154: Ergebnisse zu Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104	375	46 (12,3)	365	121 (33,2)	0,28 [0,19; 0,41], <0,0001 0,37 [0,27; 0,50], <0,0001 -0,21 [-0,27; -0,15], <0,0001
G292-0111	341	24 (7,0)	346	96 (27,7)	0,20 [0,12; 0,32], <0,0001 0,25 [0,17; 0,39], <0,0001 -0,21 [-0,26; -0,15], <0,0001

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% bestehen zu Woche 96 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. In Studie G292-0104 hatten nach 96 Wochen 46 (12,3%) FTC/TAF-Patienten und 121 (33,2%) FTC/TDF-Patienten und in Studie G292-0111 24 (7,0%) FTC/TAF-Patienten und 96 (27,7%) FTC/TDF-Patienten eine Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5%.

Tabelle 4-155: Ergebnisse zu Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 96)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104	280	24 (8,6)	265	42 (15,8)	0,50 [0,29; 0,85], 0,0103 0,54 [0,34; 0,87], 0,0108 -0,07 [-0,13; -0,02], 0,0093
G292-0111	269	9 (3,3)	260	28 (10,8)	0,29 [0,13; 0,62], 0,0015 0,31 [0,15; 0,65], 0,0017 -0,07 [-0,12; -0,03], 0,0008

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

In Studie G292-0104 wiesen statistisch signifikant weniger Patienten im FTC/TAF-Arm eine Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) auf als im FTC/TDF-Arm (OR [95%-KI]: 0,50 [0,29; 0,85], p=0,0103). Und auch in Studie G292-0111 ist dieser Unterschied statistisch signifikant zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,29 [0,13; 0,62], p=0,0015). Gestützt wird dies jeweils durch die im Rahmen der präspezifizierten Auswertung durchgeführten Analyse mittels Rang-ANCOVA (siehe Tabelle 4-156 und Tabelle 4-157).

Im Folgenden werden die dem Endpunkt Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) zugrundeliegenden Ergebnisse aus den Einzelstudien dargestellt.

Tabelle 4-156: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Hüfte nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0104, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 96)

Studie	**FTC/TAF**				**FTC/TDF**			
G292-0104	**Baseline**				**Baseline**			
Status	**1 N=318**	**2 N=99**	**3 N=3**	**Fehlend N=4**	**1 N=303**	**2 N=119**	**3 N=0**	**Fehlend N=2**
1	256 (91,4)	7 (7,9)	0	1	223 (84,2)	3 (3,0)	0	1
2	24 (8,6)	82 (92,1)	1 (33,3)	2	42 (15,8)	91 (91,9)	0	0
3	0	0	2 (66,7)	0	0	5 (5,1)	0	0
Fehlend	38	10	0	1	38	20	0	1
Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA[a]								p=0,002

[a] adjustiert für klinischen Status zu Baseline
1=Normal, 2=Osteopenie, 3=Osteoporose
ANCOVA=Analysis of Covariance, FTC =Emtricitabin, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-157: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Hüfte nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 96)

Studie	**FTC/TAF**				**FTC/TDF**			
G292-0111	**Baseline**				**Baseline**			
Status	**1 N=324**	**2 N=80**	**3 N=2**	**Fehlend N=6**	**1 N=323**	**2 N=96**	**3 N=0**	**Fehlend N=5**
1	260 (96,7)	10 (15,2)	0	3	232 (89,2)	8 (9,9)	0	2
2	9 (3,3)	56 (84,8)	0	0	28 (10,8)	69 (85,2)	0	2
3	0	0	2 (100)	0	0	4 (4,9)	0	1
Fehlend	55	14	0	3	63	15	0	0
Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA[a]								p<0,001

[a] adjustiert für klinischen Status zu Baseline
1=Normal, 2=Osteopenie, 3=Osteoporose
ANCOVA=Analysis of Covariance, FTC =Emtricitabin, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

<u>In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111</u>

G292-0104:

In Studie G292-0104 zeigt sich, dass weniger Patienten im FTC/TAF-Arm (insgesamt 24 [6,5%] von 372 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 96) eine Verschlechterung des klinischen Status der Knochendichte in der Hüfte (von Normal [1] zu Osteopenie [2], von

Normal [1] zu Osteoporose [3] oder von Osteopenie [2] zu Osteoporose [3]) aufwiesen als im FTC/TDF-Arm (47 [12,9%] von 364 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 96). Der Status von sieben (7,9%) FTC/TAF-Patienten, die zu Baseline eine Osteopenie aufwiesen, und von einem (33,3%) Patienten, der zu Baseline eine Osteoporose aufwies, verbesserte sich, so dass sie zu Woche 96 einen normalen klinischen Status der Knochendichte in der Hüfte bzw. nur noch eine Osteopenie aufwiesen. Unter einer Behandlung mit FTC/TDF waren dies drei (3,0%) bzw. kein Patient (kein Patient wies zu Baseline Osteoporose auf). Der Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA, adjustiert für den klinischen Status zu Baseline, ist statistisch signifikant (p=0,002).

G292-0111:

In Studie G292-0111 zeigt sich, dass weniger Patienten im FTC/TAF-Arm (insgesamt neun [2,7%] von 337 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 96) eine Verschlechterung des klinischen Status der Knochendichte in der Hüfte (von Normal [1] zu Osteopenie [2], von Normal [1] zu Osteoporose [3] oder von Osteopenie [2] zu Osteoporose [3]) aufwiesen als im FTC/TDF-Arm (32 [9,4%] von 341 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 96). Der Status von zehn (15,2%) FTC/TAF-Patienten, die zu Baseline eine Osteopenie aufwiesen, verbesserte sich, so dass sie zu Woche 96 einen normalen klinischen Status der Knochendichte in der Hüfte aufwiesen. Unter einer Behandlung mit FTC/TDF waren dies acht (9,9%) Patienten. Der Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA, adjustiert für den klinischen Status zu Baseline, ist statistisch signifikant (p<0,001).

Knochendichte in der Wirbelsäule

Tabelle 4-158: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104					
FTC/TAF	427	1,138 (0,1785)	411	-1,009 (4,0779)	2,10 [1,55; 2,65], <0,0001 SMD: 0,52 [0,38; 0,66]
FTC/TDF	425	1,106 (0,1607)	414	-3,109 (3,9620)	
G292-0111					
FTC/TAF	418	1,132 (0,1732)	407	-1,184 (3,5513)	1,45 [0,95; 1,96], <0,0001 SMD: 0,39 [0,26; 0,53]
FTC/TDF	425	1,122 (0,1637)	414	-2,637 (3,8261)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-159: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104					
FTC/TAF	427	1,138 (0,1785)	376	-0,907 (4,0039)	2,15 [1,57; 2,72], <0,0001 SMD: 0,54 [0,39; 0,69]
FTC/TDF	425	1,106 (0,1607)	367	-3,053 (3,9539)	
G292-0111					
FTC/TAF	418	1,132 (0,1732)	346	-1,017 (3,3957)	1,50 [0,96; 2,04], <0,0001 SMD: 0,41 [0,26; 0,56]
FTC/TDF	425	1,122 (0,1637)	347	-2,516 (3,8612)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

Sowohl mittels LOCF-Imputation als auch in der Observed-Auswertung zeigt sich hinsichtlich Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule bis Woche 96 in beiden Studien ein statistisch signifikanter und auch klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. In Studie G292-0104 liegt die MD [95%-KI] mittels LOCF-Imputation bei 2,10 [1,55; 2,65] mit p<0,0001 (SMD [95%-KI]: 0,52 [0,38; 0,66]) und in Studie G292-0111 bei 1,45 [0,95; 1,96] mit p<0,0001 (SMD [95%-KI]: 0,39 [0,26; 0,53]).

Tabelle 4-160: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104					
FTC/TAF	346	1,147 (0,1774)	303	-0,923 (3,5247)	1,92 [1,31; 2,52], <0,0001 SMD: 0,52 [0,35; 0,69]
FTC/TDF	318	1,122 (0,1577)	270	-2,838 (3,8409)	

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
G292-0111					
FTC/TAF	331	1,151 (0,1670)	273	-1,051 (3,2741)	1,31 [0,70; 1,93], <0,0001 SMD: 0,36 [0,19; 0,53]
FTC/TDF	329	1,126 (0,1547)	262	-2,364 (3,9171)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

Konsistent zu der Analyse, in der Patienten mit Osteoporose-Medikation berücksichtigt werden, besteht auch unter Ausschluss der Patienten mit Osteoporose-Medikation in beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. Klinische Relevanz zeigt sich nur in Studie G292-0104.

Tabelle 4-161: Ergebnisse zu Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104	376	43 (11,4)	367	105 (28,6)	0,32 [0,22; 0,48], <0,0001 0,40 [0,29; 0,55], <0,0001 -0,17 [-0,23; -0,12], <0,0001
G292-0111	346	41 (11,8)	347	77 (22,2)	0,47 [0,31; 0,71], 0,0004 0,53 [0,38; 0,76], 0,0004 -0,10 [-0,16; -0,05], 0,0003

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

Hinsichtlich Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% bis Woche 96 besteht sowohl in Studie G292-0104 (OR [95%-KI]: 0,32 [0,22; 0,48], p<0,0001) als auch in Studie G292-0111 (OR [95%-KI]: 0,47 [0,31; 0,71], p=0,0004) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Tabelle 4-162: Ergebnisse zu Verschlechterung Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 96)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104	264	25 (9,5)	232	44 (19,0)	0,45 [0,26; 0,76], 0,0027 0,50 [0,32; 0,79], 0,0030 -0,09 [-0,16; -0,03], 0,0025
G292-0111	235	20 (8,5)	232	31 (13,4)	0,60 [0,33; 1,09], 0,0953 0,64 [0,37; 1,08], 0,0966 -0,05 [-0,10; 0,01], 0,0923

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111

Hinsichtlich Verschlechterung Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) bis Woche 96 besteht in Studie G292-0104 (OR [95%-KI]: 0,45 [0,26; 0,76], p=0,0027) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. Gestützt wird dies durch die im Rahmen der präspezifizierten Auswertung durchgeführten Analyse mittels Rang-ANCOVA (siehe Tabelle 4-163). In Studie G292-0111 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die im Rahmen der präspezifizierten Auswertung durchgeführten Analyse mittels Rang-ANCOVA zeigt jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (siehe Tabelle 4-164)

Im Folgenden werden die dem Endpunkt Verschlechterung Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) zugrundeliegenden Ergebnisse aus den Einzelstudien dargestellt.

Tabelle 4-163: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Wirbelsäule nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0104, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 96)

Studie G292-0104	**FTC/TAF**				**FTC/TDF**			
	Baseline				**Baseline**			
Status	**1** **N=300**	**2** **N=108**	**3** **N=15**	**Fehlend** **N=4**	**1** **N=265**	**2** **N=144**	**3** **N=14**	**Fehlend** **N=2**
1	239 (90,5)	10 (10,3)	0	0	188 (81,0)	3 (2,5)	0	1
2	25 (9,5)	84 (86,6)	2 (16,7)	3	44 (19,0)	104 (85,2)	1 (8,3)	0
3	0	3 (3,1)	10 (83,3)	0	0	15 (12,3)	11 (91,7)	0
Fehlend	36	11	3	1	33	22	2	1
Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA[a]								p<0,001

[a] adjustiert für klinischen Status zu Baseline
1=Normal, 2=Osteopenie, 3=Osteoporose
ANCOVA=Analysis of Covariance, FTC=Emtricitabin, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-164: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Wirbelsäule nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 96)

Studie G292-0111	**FTC/TAF**				**FTC/TDF**			
	Baseline				**Baseline**			
Status	**1** **N=283**	**2** **N=111**	**3** **N=18**	**Fehlend** **N=6**	**1** **N=290**	**2** **N=121**	**3** **N=9**	**Fehlend** **N=5**
1	215 (91,5)	6 (6,6)	0	2	201 (86,6)	5 (4,8)	0	3
2	20 (8,5)	81 (89,0)	5 (31,3)	1	31 (13,4)	90 (86,5)	0	1
3	0	4 (4,4)	11 (68,8)	0	0	9 (8,7)	6 (100)	1
Fehlend	48	20	2	3	59	16	3	0
Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA[a]								p=0,047

[a] adjustiert für klinischen Status zu Baseline
1=Normal, 2=Osteopenie, 3=Osteoporose
ANCOVA=Analysis of Covariance, FTC=Emtricitabin, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

<u>In Kombination mit EVG/co – Studien G292-0104 und G292-0111</u>

G292-0104:

In Studie G292-0104 zeigt sich, dass weniger Patienten im FTC/TAF-Arm (insgesamt 28 [7,5%] von 373 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 96) eine Verschlechterung des klinischen Status der Knochendichte in der Wirbelsäule (von Normal [1] zu Osteopenie [2],

von Normal [1] zu Osteoporose [3] oder von Osteopenie [2] zu Osteoporose [3]) aufwiesen als im FTC/TDF-Arm (59 [16,1%] von 366 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48). Der Status von zehn (10,3%) FTC/TAF-Patienten, die zu Baseline eine Osteopenie aufwiesen, und von zwei (16,7%) Patienten, die zu Baseline eine Osteoporose aufwiesen, verbesserte sich, so dass sie zu Woche 96 einen normalen klinischen Status der Knochendichte in der Wirbelsäule bzw. nur noch eine Osteopenie aufwiesen. Unter einer Behandlung mit FTC/TDF waren dies drei (2,5%) bzw. ein (8,3%) Patient. Der Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA, adjustiert für den klinischen Status zu Baseline, ist statistisch signifikant (p<0,001).

G292-0111:

In Studie G292-0111 zeigt sich, dass weniger Patienten im FTC/TAF-Arm (insgesamt 24 [7,0%] von 342 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 96) eine Verschlechterung des klinischen Status der Knochendichte in der Wirbelsäule (von Normal [1] zu Osteopenie [2], von Normal [1] zu Osteoporose [3] oder von Osteopenie [2] zu Osteoporose [3]) aufwiesen als im FTC/TDF-Arm (40 [11,7%] von 342 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 96). Der Status von sechs (6,6%) FTC/TAF-Patienten, die zu Baseline eine Osteopenie aufwiesen, und von fünf (31,3%) Patienten, die zu Baseline eine Osteoporose aufwiesen, verbesserte sich, so dass sie zu Woche 96 einen normalen klinischen Status der Knochendichte in der Wirbelsäule bzw. nur noch eine Osteopenie aufwiesen. Unter einer Behandlung mit FTC/TDF waren dies fünf (4,8%) bzw. kein Patient. Der Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA, adjustiert für den klinischen Status zu Baseline, ist statistisch signifikant (p=0,047).

Health Utilization Assessment

Tabelle 4-165: Ergebnisse zu Health Utilization Assessment aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0104					
Hospitalisierungen	431	91 (21,1)	427	82 (19,2)	1,13 [0,81; 1,57], 0,4858 1,10 [0,84; 1,44], 0,4860 0,02 [-0,03; 0,07], 0,4855
Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems	431	222 (51,5)	427	224 (52,5)	0,96 [0,74; 1,26], 0,7804 0,98 [0,86; 1,12], 0,7804 -0,01 [-0,08; 0,06], 0,7804
Ungeplante Besuche beim Spezialisten	431	122 (28,3)	427	127 (29,7)	0,93 [0,69; 1,25], 0,6431 0,95 [0,77; 1,17], 0,6431 -0,01 [-0,08; 0,05], 0,6430

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
G292-0111					
Hospitalisierungen	428	95 (22,2)	434	94 (21,7)	1,03 [0,75; 1,42], 0,8488 1,02 [0,80; 1,32], 0,8488 0,01 [-0,05; 0,06], 0,8488
Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems	428	211 (49,3)	434	225 (51,8)	0,90 [0,69; 1,18], 0,4551 0,95 [0,83; 1,09], 0,4553 -0,03 [-0,09; 0,04], 0,4549
Ungeplante Besuche beim Spezialisten	428	137 (32,0)	434	137 (31,6)	1,02 [0,77; 1,36], 0,8891 1,01 [0,83; 1,23], 0,8890 0,00 [-0,06; 0,07], 0,8891

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0104 und G292-0111

Bis Woche 96 zeigten sich in Studie G292-0104 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich Hospitalisierungen (OR [95%-KI]: 1,13 [0,81; 1,57], p=0,4858), Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems (OR [95%-KI]: 0,96 [0,74; 1,26], p=0,7804) bzw. Ungeplante Besuche beim Spezialisten (OR [95%-KI]: 0,93 [0,69; 1,25], p=0,6431). In Studie G292-0111 zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich Hospitalisierungen (OR [95%-KI]: 1,03 [0,75; 1,42], p=0,8488), Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems (OR [95%-KI]: 0,90 [0,69; 1,18], p=0,4551) bzw. Ungeplante Besuchen beim Spezialisten (OR [95%-KI]: 1,02 [0,77; 1,36], p=0,8891).

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

Tabelle 4-166: Ergebnisse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
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

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co - Studien G292-0104 und G292-0111

Rein formal wurden AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) zu Woche 96 in Studie G292-0104 bei acht (1,8%) FTC/TAF-Patienten und drei Patienten (0,7%) im FTC/TDF-Arm erfasst. In Studie G292-0111 wiesen acht (1,9%) Patienten der FTC/TAF-Gruppe und acht (1,8%) FTC/TDF-Patienten AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) auf. Insgesamt wurden bei 16 Patienten (1,8%) in den FTC/TAF-Armen und elf Patienten (1,3%) in den FTC/TDF-Armen AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) diagnostiziert. Bei jeweils einem der Patienten mit einem AIDS-definierenden Ereignis unter FTC/TAF, resp. FTC/TDF in Studie G292-0104 (0571-4300 und 0694-4824) wurde die Studie abgebrochen; alle anderen Patienten in Studie G292-0104 führten ihre Therapie unverändert fort. In Studie G292-0111 wurde die Therapie bei keinem der Patienten abgebrochen; alle Patienten führten ihre Therapie unverändert fort.

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.

Außerdem ist hier analog zu den unerwünschten Ereignissen eine weitere Operationalisierung notwendig, um diese Ereignisse im Sinne eines klinischen Endpunkts sowohl formal als auch

medizinisch sinnvoll bestmöglich und adäquat abzubilden, d. h. es sind ebenso wie bei den unerwünschten Ereignissen nur solche Ereignisse zu berücksichtigen, die nach Behandlungsbeginn auftraten oder sich verschlechtert haben, und entsprechend als „treatment-emergent adverse events“ klassifiziert wurden (TEAE). 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 4-167 und Tabelle 4-168 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 4-167: AIDS-definierende Ereignisse in Studie G292-0104 (Woche 96)

Patient-ID	Diagnose	TEAE ja/nein[a]	Erkrankungs-zeitpunkt	Erkrankungs-ende	Schwere-grad
FTC/TAF					
1966-4092	*Abfall CD4-Zellzahl auf <200/mm³*	*Nein*	*-20*	*6*	*1*
0637-4094	*Ösophageale Candidiasis*	*Ja*	*22*	*31*	*2*
1965-4042[b]	*Kaposi-Sarkom*	*Ja*	*29*	*-*	*2*
3030-4569	*Burkitt's Lymphom*	*Ja*	*49*	*342*	*3*
1236-4073	**Kaposi-Sarkom (Morbus Castleman)**	**Ja**	**92**	**250**	**1**
	Kaposi-Sarkom	**Ja**	**336**	**-**	**1**
2704-4329	**Mycobacterium avium complex-Infektion**	**Ja**	**106**	**-**	**3**
2480-4116	**Kaposi-Sarkom**	**Ja**	**339**	**-**	**1**
0571-4300	**Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom**	**Ja**	**597**	**-**	**4**
FTC/TDF					
0364-4211	*Cytomegalovirus Ösophagitis*	*Nein*	*-14*	*16*	*2*
0694-4824	**Gewichtsverlust**	**Ja**	**267-297**[c]	**-**	**2**
2475-4228	**AIDS**	**Ja**	**508**	**-**	**1**

[a] gemäß Klassifizierung im Listing

[b] Das AIDS-definierende Ereignis bei Patient 1965-4042 wurde erst nachträglich erfasst und findet sich daher erst im Listing der Woche 96. Das Ereignis trat jedoch schon zu Tag 29, und somit innerhalb der ersten 48 Wochen der Studie auf.

[c] 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.

AIDS=Aquired Immunodeficiency Syndrome, CD4=Cluster of Differentiation 4, FTC=Emtricitabin, ID=Identifikationsnummer, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, TEAE=Unter Therapie aufgetretene unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-168: AIDS-definierende Ereignisse in Studie G292-0111 (Woche 96)

Patient-ID	Diagnose	TEAE ja/nein[a]	Erkrankungs-zeitpunkt	Erkrankungs-ende	Schwere-grad
FTC/TAF					
2854-5670	*Abfall CD4-Zellzahl auf <200/mm³*	*Nein*	*-54*	*58*	*2*
1790-5123	*Herpes simplex-Infektion*	*Nein*	*-30*	*-*	*1*
0986-5559	*Herpes simplex-Infektion*	*Nein*	*-10*	*16*	*1*
2704-5034	*Cytomegalovirus Gastritis*	*Nein*	*-4*	*169*	*2*
1668-5411	**Herpes simplex-Infektion**	**Ja**	**169**	**-**	**2**
2728-5004	*Herpes simplex-Infektion*	*Ja*	*245*	*265*	*1*
2475-5161	**Kaposi-Sarkom (Ferse)**	**Ja**	**293**	**-**	**1**
	Kaposi-Sarkom (Wange)	**Ja**	**293**	**293**	**1**
	Kaposi-Sarkom (Zeh)	**Ja**	**468-498[b]**	**-**	**1**
2728-5008	**Abnormer Gewichtsverlust**	**Ja**	**583**	**-**	**1**
FTC/TDF					
1624-5055	*Pneumocystis jirovecii-Pneumonie*	*Nein*	*-15*	*6*	*2*
1808-5729	*Herpes simplex-Infektion*	*Ja*	*14*	*-*	*1*
2348-5662	*Kaposi-Sarkom*	*Ja*	*15*	*169*	*1*
0255-5134	*Parasitäre Gastroenteritis*	*Ja*	*54*	*-*	*2*
2854-5546	**Herpes simplex-Infektion**	**Ja**	**114**	**157**	**1**
7837-5695	**Herpes simplex-Infektion**	**Ja**	**282**	**-**	**1**
1624-5191	**Infektiöse Diarrhoe**	**Ja**	**541**	**548**	**1**
0986-5477	**Parasitäre Gastroenteritis**	**Ja**	**613**	**-**	**1**

[a] gemäß Klassifizierung im Listing

[b] 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.

CD4=Cluster of Differentiation 4, FTC=Emtricitabin, ID=Identifikationsnummer, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, TEAE=Unter Therapie aufgetretene unerwünschte Ereignisse

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 vorgelegte Analyse mit acht Wochen konservativ definiert (siehe hierzu auch [21]). 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. Analog zu der Protokoll-definierten ausschließlichen Berücksichtigung der unter Therapie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (als TEAE) sind auch AIDS-definierende Ereignisse, die aus unerwünschten Ereignissen erfasst werden, nur dann bewertungsrelevant, wenn der Erkrankungszeitpunkt nach Therapiebeginn lag und die Ereignisse somit als TEAE klassifiziert und gekennzeichnet wurden; auszuschließen sind damit die Ereignisse mit einem Erkrankungszeitpunkt vor Therapiebeginn, die entsprechend alle als non-TEAE klassifiziert wurden. Diese sind im Original-Listing klar erkennbar an dem Minuszeichen vor dem Tag des Erkrankungszeitpunkts.

Bei acht der insgesamt 16 Patienten aus den 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 nicht zu werten (Erkrankungsbeginn vor Baseline) oder als IRIS (Erkrankungsbeginn binnen acht Wochen nach Baseline) interpretierbar. Außerdem dauerte eine im 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 Gewichtsverlust auf. Des Weiteren traten drei Fälle eines KS auf: Wie bereits beschrieben, gibt es Hinweise darauf, dass ein KS unter antiretroviraler Therapie rezidivieren kann. In den 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%) FTC/TAF-Patienten und zwei (0,5%) 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%) FTC/TAF-Patienten und vier (0,9%) Patienten im 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.

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 beschriebenen Ergebnisse nicht in der Zusatznutzenableitung berücksichtigt und auch keine Subgruppenanalysen zu diesem Endpunkt durchgeführt.

Antiretroviral vorbehandelte Patienten (Woche 48)

Mortalität

Tabelle 4-169: Ergebnisse zu Mortalität aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	2 (0,7)	153	0	POR: 4,50 [0,24; 85,32], 0,3168 2,52 [0,12; 52,83], 0,5515 2,51 [0,12; 51,92], 0,5520 0,01 [-0,01; 0,02], 0,3421
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	333	1 (0,3)	330	0	POR: 7,32 [0,15; 369,06], 0,3195 2,98 [0,12; 73,46], 0,5039 2,97 [0,12; 72,72], 0,5041 0,00 [-0,01; 0,01], 0,4784

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Bis Woche 48 sind zwei (0,7%) FTC/TAF-Patienten und kein FTC/TDF-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]: 4,50 [0,24; 85,32], p=0,3168).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Bis Woche 48 sind ein (0,3%) FTC/TAF-Patient und kein FTC/TDF-Patient verstorben; der Todesfall wurde vom Prüfarzt als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (POR [95%-KI]: 7,32 [0,15; 369,06], p=0,3195).

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-170: Ergebnisse zu Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	263 (85,9)	153	129 (84,3)	1,14 [0,66; 1,96], 0,6404 1,02 [0,94; 1,11], 0,6464 0,02 [-0,05; 0,09], 0,6452
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	333	281 (84,4)	330	262 (79,4)	1,40 [0,94; 2,09], 0,0961 1,06 [0,99; 1,14], 0,0961 0,05 [-0,01; 0,11], 0,0946

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

263 (85,9%) FTC/TAF-Patienten und 129 (84,3%) FTC/TDF-Patienten hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,14 [0,66; 1,96], p=0,6404).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

281 (84,4%) FTC/TAF-Patienten und 262 (79,4%) FTC/TDF-Patienten hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Auch hier besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,40 [0,94; 2,09], p=0,0961).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-171: Ergebnisse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	18 (5,9)	153	10 (6,5)	0,89 [0,40; 1,99], 0,7828 0,90 [0,43; 1,90], 0,7826 -0,01 [-0,05; 0,04], 0,7861
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	333	18 (5,4)	330	14 (4,2)	1,29 [0,63; 2,64], 0,4858 1,27 [0,64; 2,52], 0,4861 0,01 [-0,02; 0,04], 0,4844

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 18 (5,9%) FTC/TAF-Patienten und bei zehn (6,5%) FTC/TDF-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,89 [0,40; 1,99], p=0,7828).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 18 (5,4%) FTC/TAF-Patienten und bei 14 (4,2%) FTC/TDF-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,29 [0,63; 2,64], p=0,4858).

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Tabelle 4-172: Ergebnisse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	25 (8,2)	153	16 (10,5)	0,76 [0,39; 1,47], 0,4190 0,78 [0,43; 1,42], 0,4175 -0,02 [-0,08; 0,03], 0,4346
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	333	17 (5,1)	330	12 (3,6)	1,43 [0,67; 3,03], 0,3574 1,40 [0,68; 2,89], 0,3578 0,01 [-0,02; 0,05], 0,3545

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Bei 25 (8,2%) FTC/TAF-Patienten und 16 (10,5%) FTC/TDF-Patienten traten unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 0,76 [0,39; 1,47], p=0,4190).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Bei 17 (5,1%) FTC/TAF-Patienten und zwölf (3,6%) FTC/TDF-Patienten traten unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 1,43 [0,67; 3,03], p=0,3574).

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-173: Ergebnisse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	0	153	2 (1,3)	POR: 0,05 [0,00; 0,94], 0,0453 0,10 [0,00; 2,07], 0,1360 0,10 [0,00; 2,08], 0,1370 -0,01 [-0,03; 0,01], 0,2105
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	333	7 (2,1)	330	3 (0,9)	POR: 2,23 [0,64; 7,77], 0,2080 2,34 [0,60; 9,13], 0,2208 2,31 [0,60; 8,87], 0,2215 0,01 [-0,01; 0,03], 0,2063

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Bis Woche 48 haben kein FTC/TAF-Patient und zwei (1,3%) FTC/TDF-Patienten die Behandlung vorzeitig aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,94], p=0,0453).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Sieben (2,1%) FTC/TAF-Patienten und drei (0,9%) FTC/TDF-Patienten haben die Behandlung vorzeitig aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht nicht (POR [95%-KI]: 2,23 [0,64; 7,77], p=0,2080).

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Tabelle 4-174: Ergebnisse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	60 (19,6)	153	18 (11,8)	1,83 [1,04; 3,23], 0,0368 1,67 [1,02; 2,72], 0,0409 0,08 [0,01; 0,15], 0,0232
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	333	58 (17,4)	330	40 (12,1)	1,53 [0,99; 2,36], 0,0559 1,44 [0,99; 2,09], 0,0568 0,05 [0,00; 0,11], 0,0539

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Bei 60 (19,6%) Patienten im FTC/TAF-Arm traten bis Woche 48 Erkrankungen des Nervensystems (SOC) auf. Im FTC/TDF-Arm war dies bei 18 (11,8%) Patienten der Fall. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zuungunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 1,83 [1,04; 3,23], p=0,0368).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Bei 58 (17,4%) Patienten im FTC/TAF-Arm traten bis Woche 48 Erkrankungen des Nervensystems (SOC) auf. Im FTC/TDF-Arm war dies bei 40 (12,1%) Patienten der Fall. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 1,53 [0,99; 2,36], p=0,0559).

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Tabelle 4-175: Ergebnisse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	46 (15,0)	153	33 (21,6)	0,64 [0,39; 1,06], 0,0818 0,70 [0,47; 1,04], 0,0790 -0,07 [-0,14; 0,01], 0,0940
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	333	27 (8,1)	330	31 (9,4)	0,85 [0,50; 1,46], 0,5583 0,86 [0,53; 1,41], 0,5584 -0,01 [-0,06; 0,03], 0,5580

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten bei 46 (15,0%) FTC/TAF-Patienten und bei 33 (21,6%) Patienten im FTC/TDF-Arm auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 0,64 [0,39; 1,06], p=0,0818).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten bei 27 (8,1%) FTC/TAF-Patienten und bei 31 (9,4%) Patienten im FTC/TDF-Arm auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 0,85 [0,50; 1,46], p=0,5583).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Tabelle 4-176: Ergebnisse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	45 (14,7)	153	27 (17,6)	0,80 [0,48; 1,36], 0,4146 0,83 [0,54; 1,29], 0,4123 -0,03 [-0,10; 0,04], 0,4251
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	333	46 (13,8)	330	47 (14,2)	0,97 [0,62; 1,50], 0,8738 0,97 [0,67; 1,41], 0,8738 0,00 [-0,06; 0,05], 0,8738

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

45 (14,7%) FTC/TAF-Patienten und 27 (17,6%) FTC/TDF-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]: 0,80 [0,48; 1,36], p=0,4146).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

46 (13,8%) FTC/TAF-Patienten und 47 (14,2%) FTC/TDF-Patienten wiesen bis Woche 48 Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,97 [0,62; 1,50], p=0,8738).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Tabelle 4-177: Ergebnisse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	101 (33,0)	153	41 (26,8)	1,35 [0,88; 2,07], 0,1756 1,23 [0,91; 1,67], 0,1829 0,06 [-0,03; 0,15], 0,1655
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	333	90 (27,0)	330	90 (27,3)	0,99 [0,70; 1,39], 0,9433 0,99 [0,77; 1,27], 0,9433 0,00 [-0,07; 0,07], 0,9433

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Bis Woche 48 traten bei 101 (33,0%) FTC/TAF- und 41 (26,8%) FTC/TDF-Patienten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,35 [0,88; 2,07], p=0,1756).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Bis Woche 48 traten bei 90 (27,0%) FTC/TAF- und 90 (27,3%) FTC/TDF-Patienten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,99 [0,70; 1,39], p=0,9433).

Nierenerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Tabelle 4-178: Ergebnisse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	30 (9,8)	153	15 (9,8)	1,00 [0,52; 1,92], 1,0000 1,00 [0,56; 1,80], 1,0000 0,00 [-0,06; 0,06], 1,0000
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	333	19 (5,7)	330	16 (4,8)	1,19 [0,60; 2,35], 0,6220 1,18 [0,62; 2,25], 0,6221 0,01 [-0,03; 0,04], 0,6215

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) traten bis Woche 48 bei 30 (9,8%) FTC/TAF-Patienten und 15 (9,8%) FTC/TDF-Patienten auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 1,00 [0,52; 1,92], p=1,0000).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) traten bis Woche 48 bei 19 (5,7%) FTC/TAF-Patienten und 16 (4,8%) FTC/TDF-Patienten auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 1,19 [0,60; 2,35], p=0,6220).

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)

Tabelle 4-179: Ergebnisse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	2 (0,7)	153	2 (1,3)	POR: 0,47 [0,06; 3,78], 0,4781 0,50 [0,07; 3,56], 0,4862 0,50 [0,07; 3,52], 0,4861 -0,01 [-0,03; 0,01], 0,5246
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	333	0	330	1 (0,3)	POR: 0,13 [0,00; 6,76], 0,3151 0,33 [0,01; 8,11], 0,4969 0,33 [0,01; 8,08], 0,4971 0,00 [-0,01; 0,01], 0,4763

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

<u>In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)</u>

Es traten bis Woche 48 bei zwei (0,7%) Patienten im FTC/TAF-Arm und zwei (1,3%) FTC/TDF-Patienten Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT) auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (POR [95%-KI]: 0,47 [0,06; 3,78], p=0,4781).

<u>In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089</u>

Es traten bis Woche 48 bei keinem Patienten im FTC/TAF-Arm und einem (0,3%) FTC/TDF-Patienten Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT) auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht auch hier nicht (POR [95%-KI]: 0,13 [0,00; 6,76], p=0,3151).

Nierenfunktionsstörungen

Wie beschrieben, wird jeder statistisch signifikante Vorteil hinsichtlich der Nierenfunktion als klinisch relevant erachtet – zumal die antiretrovirale Therapie als lebenslange Therapie über Jahrzehnte erfolgt und in den vorgelegten antiretroviralen Studien maximal ein Zeitraum von

96 Wochen betrachtet wird. Die klinische Relevanz ist somit durch die statistische Signifikanz gegeben. Eine zusätzliche Berechnung der SMD für diese Parameter erfolgt nicht.

Veränderung $eGFR_{CG}$

Tabelle 4-180: Ergebnisse zu Veränderung $eGFR_{CG}$ aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)					
FTC/TAF	306	108,7 (32,93)	301	2,4 (11,84)	6,20 [3,44; 8,96], <0,0001
FTC/TDF	153	108,7 (34,70)	149	-3,8 (15,05)	
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089					
FTC/TAF	333	104,7 (31,07)	317	8,4 (14,08)	5,10 [2,94; 7,26], <0,0001
FTC/TDF	329	105,3 (30,22)	310	3,3 (13,50)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Die MD hinsichtlich Veränderung der $eGFR_{CG}$ lag zu Woche 48 bei 6,20 (95%-KI: [3,44; 8,96], p<0,0001) und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von FTC/TAF.

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Die MD hinsichtlich Veränderung der $eGFR_{CG}$ lag zu Woche 48 bei 5,10 (95%-KI: [2,94; 7,26], p<0,0001) und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von FTC/TAF.

Tabelle 4-181: Ergebnisse zu Abnahme $eGFR_{CG}$ ≥25% aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	15 (4,9)	153	8 (5,2)	0,93 [0,39; 2,25], 0,8798 0,94 [0,41; 2,16], 0,8797 0,00 [-0,05; 0,04], 0,8810

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Eine Verschlechterung der Nierenfunktion, definiert als Abnahme $eGFR_{CG}$ ≥25%, lag bei 15 (4,9%) FTC/TAF-Patienten und bei acht (5,2%) FTC/TDF-Patienten vor. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,93 [0,39; 2,25], p=0,8798).

Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$

Tabelle 4-182: Ergebnisse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)					
FTC/TAF	306	88,5 (17,24)	302	0,7 (9,75)	3,50 [1,62; 5,38], 0,0003
FTC/TDF	153	87,2 (16,62)	150	-2,8 (9,53)	
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089					
FTC/TAF	333	87,0 (17,02)	317	5,3 (10,36)	2,60 [0,99; 4,21], 0,0015
FTC/TDF	329	87,1 (16,40)	311	2,7 (10,22)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Die MD hinsichtlich Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ lag zu Woche 48 bei 3,50 (95%-KI: [1,62; 5,38], p=0,0003) und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Die MD hinsichtlich Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ lag zu Woche 48 bei 2,60 (95%-KI: [0,99; 4,21], p=0,0015) und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Tabelle 4-183: Ergebnisse zu Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25% aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	22 (7,2)	153	15 (9,8)	0,71 [0,36; 1,42], 0,3339 0,73 [0,39; 1,37], 0,3322 -0,03 [-0,08; 0,03], 0,3541

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Eine Abnahme der $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25% lag bei 22 (7,2%) FTC/TAF-Patienten und bei 15 (9,8%) FTC/TDF-Patienten vor. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,71 [0,36; 1,42], p=0,3339).

Strukturelle Nierenschädigungen

Wie beschrieben, haben strukturelle Nierenschädigungen, operationalisiert als Proteinurie (UACR, UPCR, U-B2M:CR, U-RBP:CR), einen konsekutiven Einfluss auf die sich mit dem Alter kontinuierlich verschlechternde Nierenfunktion, so dass auch bei den Protein-Parametern jede Verbesserung als klinisch relevant erachtet wird. Die klinische Relevanz ist somit auch bei der Proteinurie durch die statistische Signifikanz gegeben. Für diese Parameter werden keine SMD berechnet.

Veränderung UACR

Tabelle 4-184: Ergebnisse zu Veränderung UACR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)					
FTC/TAF	302	13,5 (28,63)	299	-2,3 (27,64)	-7,20 [-18,68; 4,28], 0,2190
FTC/TDF	150	16,7 (51,53)	147	4,9 (68,33)	
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089					
FTC/TAF	332	23,9 (103,61)	320	-1,5 (97,66)	-6,00 [-17,01; 5,01], 0,2856
FTC/TDF	329	17,5 (43,23)	318	4,5 (23,71)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Hinsichtlich Veränderung UACR besteht im STB-Stratum der Studie G292-0109 (MD [95%-KI]: -7,20 [-18,68; 4,28], p=0,2190) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Hinsichtlich Veränderung UACR besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -6,00 [-17,01; 5,01], p=0,2856).

Tabelle 4-185: Ergebnisse zu Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	272	9 (3,3)	132	5 (3,8)	0,87 [0,29; 2,65], 0,8051 0,87 [0,30; 2,55], 0,8050 0,00 [-0,04; 0,03], 0,8092
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	283	15 (5,3)	288	14 (4,9)	1,10 [0,52; 2,31], 0,8112 1,09 [0,54; 2,22], 0,8112 0,00 [-0,03; 0,04], 0,8112

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Hinsichtlich Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) besteht zu Woche 48 (OR [95%-KI]: 0,87 [0,29; 2,65], p=0,8051) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch zu Last on treatment zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Hinsichtlich Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) besteht zu Woche 48 (OR [95%-KI]: 1,10 [0,52; 2,31], p=0,8112) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch zu Last on treatment zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-186: Ergebnisse zu Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	27	18 (66,7)	15	4 (26,7)	5,50 [1,36; 22,22], 0,0167 2,50 [1,04; 6,03], 0,0414 0,40 [0,11; 0,69], 0,0061
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	37	20 (54,1)	30	3 (10,0)	10,59 [2,73; 41,12], 0,0007 5,41 [1,77; 16,47], 0,0030 0,44 [0,25; 0,63], <0,0001

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

<u>In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)</u>

Hinsichtlich Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) besteht zu Woche 48 (OR [95%-KI]: 5,50 [1,36; 22,22], p=0,0167) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. Dieser zeigt sich zu Last on treatment noch deutlicher.

<u>In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089</u>

Zu Woche 48 besteht hinsichtlich Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) ein statistisch signifikanter Unterschied (OR [95%-KI]: 10,59 [2,73; 41,12], p=0,0007) zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. Dieser zeigt sich zu Last on treatment noch deutlicher.

Veränderung UPCR

Tabelle 4-187: Ergebnisse zu Veränderung UPCR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)					
FTC/TAF	306	88,0 (88,03)	302	-15,9 (85,00)	-35,00 [-55,69; -14,31], 0,0009
FTC/TDF	153	82,1 (93,18)	149	19,1 (114,16)	
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089					
FTC/TAF	333	116,7 (375,11)	312	-29,9 (396,61)	-38,00 [-83,12; 7,12], 0,0988
FTC/TDF	330	94,7 (109,86)	312	8,1 (89,66)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Hinsichtlich Veränderung UPCR besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -35,00 [-55,69; -14,31], p=0,0009).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)– Studie G311-1089

Hinsichtlich Veränderung UPCR besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -38,00 [-83,12; 7,12], p=0,0988).

Tabelle 4-188: Ergebnisse zu Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	278	4 (1,4)	142	9 (6,3)	0,22 [0,07; 0,71], 0,0119 0,23 [0,07; 0,72], 0,0123 -0,05 [-0,09; -0,01], 0,0237
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	284	13 (4,6)	288	16 (5,6)	0,82 [0,38; 1,73], 0,5945 0,82 [0,40; 1,68], 0,5946 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,5936

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Hinsichtlich Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) besteht zu Woche 48 (OR [95%-KI]: 0,22 [0,07; 0,71], p=0,0119) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. Zu Last on treatment besteht ein numerischer Vorteil von FTC/TAF.

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Es besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,82 [0,38; 1,73], p=0,5945). Auch zu Last on treatment besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-189: Ergebnisse zu Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	24	16 (66,7)	7	2 (28,6)	5,00 [0,79; 31,69], 0,0876 2,33 [0,70; 7,79], 0,1681 0,38 [0,00; 0,77], 0,0519
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	28	21 (75,0)	24	7 (29,2)	7,29 [2,14; 24,86], 0,0015 2,57 [1,33; 4,97], 0,0050 0,46 [0,22; 0,70], 0,0002

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Hinsichtlich Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) besteht zu Woche 48 (OR [95%-KI]: 5,00 [0,79; 31,69], p=0,0876) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Zu Last on treatment zeigt sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF.

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Hinsichtlich Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) besteht zu Woche 48 (OR [95%-KI]: 7,29 [2,14; 24,86], p=0,0015) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. Dies zeigt sich auch zu Last on treatment.

Veränderung U-RBP:CR

Tabelle 4-190: Ergebnisse zu Veränderung U-RBP:CR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)					
FTC/TAF	302	740,0 (3.066,94)	299	-599,9 (2.942,16)	-1.133,90 [-1.712,51; -555,29], 0,0001
FTC/TDF	152	352,3 (1.023,20)	148	534,0 (2.934,95)	

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089					
FTC/TAF	331	725,0 (3.988,77)	313	-594,7 (4.014,57)	-914,70 [-1.590,89; -238,51], 0,0080
FTC/TDF	329	740,9 (3.432,04)	311	320 (4.582,89)	
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt. /co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Die MD hinsichtlich Veränderung U-RBP:CR lag zu Woche 48 bei -1.133,90 (95%-KI: [-1.712,51; -555,29], p=0,0001) und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Die MD hinsichtlich Veränderung U-RBP:CR lag zu Woche 48 bei -914,70 (95%-KI: [-1.590,89; -238,51], p=0,0080) und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Veränderung U-B2M:CR

Tabelle 4-191: Ergebnisse zu Veränderung U-B2M:CR aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)					
FTC/TAF	299	1.219,6 (4.547,16)	294	-944,1 (4.394,00)	-1.649,10 [-2.751,57; -546,63], 0,0034
FTC/TDF	151	1.189,9 (4.664,20)	145	705,0 (6.029,60)	
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089					
FTC/TAF	329	1.662,6 (6.716,85)	311	-1.097,9 (8.811,89)	-1.776,90 [-2.954,33; -599,47], 0,0031
FTC/TDF	324	1.254,5 (4.560,00)	306	679,0 (5.833,67)	
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt. /co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Die MD hinsichtlich Veränderung U-B2M:CR lag zu Woche 48 bei -1.649,10 (95%-KI: [-2.751,57; -546,63], p=0,0034) und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Die MD hinsichtlich Veränderung U-B2M:CR lag zu Woche 48 bei -1.776,90 (95%-KI: [-2.954,33; -599,47], p=0,0031) und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Augenerkrankungen (SOC)

Tabelle 4-192: Ergebnisse zu Augenerkrankungen (SOC) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	19 (6,2)	153	4 (2,6)	2,47 [0,82; 7,38], 0,1066 2,38 [0,82; 6,86], 0,1099 0,04 [0,00; 0,07], 0,0570
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	333	12 (3,6)	330	10 (3,0)	1,20 [0,51; 2,81], 0,6806 1,19 [0,52; 2,71], 0,6807 0,01 [-0,02; 0,03], 0,6801

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Bei 19 (6,2%) Patienten im FTC/TAF-Arm und vier (2,6%) FTC/TDF-Patienten traten Augenerkrankungen (SOC) auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 2,47 [0,82; 7,38], p=0,1066).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Bei zwölf (3,6%) Patienten im FTC/TAF-Arm und zehn (3,0%) FTC/TDF-Patienten traten Augenerkrankungen (SOC) auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 1,20 [0,51; 2,81], p=0,6806).

Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen

Knochenfrakturen

Tabelle 4-193: Ergebnisse zu Knochenfrakturen aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co (basierend auf HLGT&SMQ)					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	8 (2,6)	153	1 (0,7)	POR: 2,77 [0,68; 11,20], 0,1537 4,08 [0,51; 32,93], 0,1868 4,00 [0,50; 31,69], 0,1893 0,02 [0,00; 0,04], 0,0802
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) (basierend auf SMQ)					
G311-1089	333	1 (0,3)	330	2 (0,6)	POR: 0,51 [0,05; 4,90], 0,5578 0,49 [0,04; 5,47], 0,5655 0,50 [0,05; 5,44], 0,5656 0,00 [-0,01; 0,01], 0,5580

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HLGT=High Level Group Term, 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, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

<u>In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)</u>

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) traten bis Woche 48 bei acht (2,6%) FTC/TAF-Patienten und einem (0,7%) FTC/TDF-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (POR [95%-KI]: 2,77 [0,68; 11,20], p=0,1537).

<u>In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089</u>

Knochenfrakturen (SMQ) traten bis Woche 48 bei einem (0,3%) FTC/TAF-Patienten und zwei (0,6%) FTC/TDF-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (POR [95%-KI]: 0,51 [0,05; 4,90], p=0,5578).

Osteoporose (PT)

Tabelle 4-194: Ergebnisse zu Osteoporose (PT) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	8 (2,6)	153	3 (2,0)	1,34 [0,35; 5,13], 0,6671 1,33 [0,36; 4,95], 0,6675 0,01 [-0,02; 0,03], 0,6511
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	333	3 (0,9)	330	5 (1,5)	POR: 0,60 [0,15; 2,41], 0,4692 0,59 [0,14; 2,49], 0,4738 0,59 [0,14; 2,47], 0,4740 -0,01 [-0,02; 0,01], 0,4692

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Bei acht (2,6%) FTC/TAF-Patienten und drei (2,0%) FTC/TDF-Patienten traten bis Woche 48 Osteoporosen (PT) auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,34 [0,35; 5,13], p=0,6671).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Bei drei (0,9%) FTC/TAF-Patienten und fünf (1,5%) FTC/TDF-Patienten traten bis Woche 48 Osteoporosen (PT) auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (POR [95%-KI]: 0,60 [0,15; 2,41], p=0,4692).

Osteopenie (PT)

Tabelle 4-195: Ergebnisse zu Osteopenie (PT) aus RCT mit dem zbAM (Safety-Population, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	12 (3,9)	153	7 (4,6)	0,85 [0,33; 2,21], 0,7406 0,86 [0,34; 2,13], 0,7404 -0,01 [-0,05; 0,03], 0,7464
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	333	5 (1,5)	330	10 (3,0)	0,49 [0,16; 1,44], 0,1945 0,50 [0,17; 1,43], 0,1953 -0,02 [-0,04; 0,01], 0,1857

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Bei zwölf (3,9%) FTC/TAF-Patienten und sieben (4,6%) FTC/TDF-Patienten trat eine Osteopenie (PT) auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 0,85 [0,33; 2,21], p=0,7406).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Bei fünf (1,5%) FTC/TAF-Patienten und zehn (3,0%) FTC/TDF-Patienten trat eine Osteopenie (PT) auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 0,49 [0,16; 1,44], p=0,1945).

Veränderung der Knochendichte

Knochendichte in der Hüfte

Tabelle 4-196: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)					
FTC/TAF	291	1,009 (0,1457)	286	1,120 (2,3437)	1,28 [0,73; 1,83], <0,0001 SMD: 0,50 [0,30; 0,70]
FTC/TDF	146	1,003 (0,1441)	143	-0,161 (2,9375)	
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089					
FTC/TAF	321	0,982 (0,1290)	321	1,045 (2,6993)	1,20 [0,80; 1,61], <0,0001 SMD: 0,46 [0,31; 0,62]
FTC/TDF	317	0,977 (0,1288)	317	-0,158 (2,4870)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-197: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)					
FTC/TAF	291	1,009 (0,1457)	281	1,150 (2,3472)	1,32 [0,76; 1,88], <0,0001 SMD: 0,51 [0,31; 0,72]
FTC/TDF	146	1,003 (0,1441)	142	-0,170 (2,9460)	
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089					
FTC/TAF	321	0,982 (0,1290)	300	1,135 (2,7526)	1,29 [0,86; 1,71], <0,0001 SMD: 0,49 [0,32; 0,65]
FTC/TDF	317	0,977 (0,1288)	303	-0,152 (2,5317)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Es besteht sowohl mittels LOCF-Imputation (MD [95%-KI]: 1,28 [0,73; 1,83], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,50 [0,30; 0,70]) als auch in der Observed-Auswertung (MD [95%-KI]: 1,32 [0,76; 1,88], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,51 [0,31; 0,72]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF, der gemäß SMD auch jeweils klinische Relevanz zeigt.

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Hinsichtlich Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte besteht sowohl mittels LOCF-Imputation (MD [95%-KI]: 1,20 [0,80; 1,61], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,46 [0,31; 0,62]) als auch in der Observed-Auswertung (MD [95%-KI]: 1,29 [0,86; 1,71], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,49 [0,32; 0,65]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. Die SMD zeigt jeweils die klinische Relevanz des Unterschieds.

Tabelle 4-198: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)					
FTC/TAF	241	1,022 (0,1414)	233	1,211 (2,2672)	1,50 [0,91; 2,09], <0,0001 SMD: 0,60 [0,38; 0,82]
FTC/TDF	125	1,017 (0,1428)	121	-0,289 (2,8898)	
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089					
FTC/TAF	260	0,987 (0,1299)	242	1,090 (2,8203)	1,25 [0,77; 1,72], <0,0001 SMD: 0,47 [0,29; 0,65]
FTC/TDF	252	0,978 (0,1237)	239	-0,156 (2,4761)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Konsistent zu der Analyse, in der Patienten mit Osteoporose-Medikation berücksichtigt werden, besteht auch hier ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Konsistent zu der Analyse, in der Patienten mit Osteoporose-Medikation berücksichtigt werden, besteht auch hier ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Tabelle 4-199: Ergebnisse zu Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	281	5 (1,8)	142	4 (2,8)	0,62 [0,17; 2,36], 0,4887 0,63 [0,17; 2,32], 0,4883 -0,01 [-0,04; 0,02], 0,5158
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089[a]	300	5 (1,7)	303	4 (1,3)	1,27 [0,34; 4,76], 0,7263 1,26 [0,34; 4,66], 0,7263 0,00 [-0,02; 0,02], 0,7258

[a] Endpunkt operationalisiert als Anteil Patienten mit Knochendichte-Abnahme ≥5%
Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Hinsichtlich Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,62 [0,17; 2,36], p=0,4887).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Hinsichtlich Knochendichte-Abnahme in der Hüfte ≥5% besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,27 [0,34; 4,76], p=0,7263).

Tabelle 4-200: Ergebnisse zu Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	198	1 (0,5)	101	7 (6,9)	POR: 0,09 [0,02; 0,38], 0,0011 0,07 [0,01; 0,56], 0,0126 0,07 [0,01; 0,58], 0,0137 -0,06 [-0,11; -0,01], 0,0126
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	200	5 (2,5)	197	8 (4,1)	0,61 [0,19; 1,88], 0,3868 0,62 [0,20; 1,85], 0,3873 -0,02 [-0,05; 0,02], 0,3826

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,09 [0,02; 0,38], p=0,0011). Dieser signifikante Unterschied besteht auch unter Verwendung des OR und RR.

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Hinsichtlich Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Im Folgenden werden die dem Endpunkt Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) zugrundeliegenden Ergebnisse aus den Einzelstudien dargestellt.

Tabelle 4-201: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Hüfte nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109 (STB-Stratum), antiretroviral vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**				**FTC/TDF**			
G292-0109 (STB-Stratum)	**Baseline**				**Baseline**			
Status	**1** **N=205**	**2** **N=84**	**3** **N=2**	**Fehlend** **N=0**	**1** **N=104**	**2** **N=41**	**3** **N=1**	**Fehlend** **N=0**
1	197 (99,5)	11 (13,6)	0	0	94 (93,1)	4 (10,0)	0	0
2	1 (0,5)	70 (86,4)	0	0	7 (6,9)	35 (87,5)	0	0
3	0	0	2 (100)	0	0	1 (2,5)	1 (100)	0
Fehlend	7	3	0	0	3	1	0	0
Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA[a]								p=0,012

[a] adjustiert für klinischen Status zu Baseline
1=Normal, 2=Osteopenie, 3=Osteoporose
ANCOVA=Analysis of Covariance, FTC=Emtricitabin, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-202: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Hüfte nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**				**FTC/TDF**			
G311-1089	**Baseline**				**Baseline**			
Status	**1** **N=212**	**2** **N=106**	**3** **N=3**	**Fehlend** **N=0**	**1** **N=207**	**2** **N=107**	**3** **N=3**	**Fehlend** **N=0**
1	195 (97,5)	12 (12,4)	0	0	189 (95,9)	3 (2,9)	0	0
2	5 (2,5)	85 (87,6)	1 (33,3)	0	8 (4,1)	99 (96,1)	0	0
3	0	0	2 (66,7)	0	0	1 (1,0)	3 (100)	0
Fehlend	12	9	0	0	10	4	0	0
Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA[a]								p=0,012

[a] adjustiert für klinischen Status zu Baseline
1=Normal, 2=Osteopenie, 3=Osteoporose
ANCOVA=Analysis of Covariance, FTC=Emtricitabin, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

<u>In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)</u>

Es zeigt sich, dass weniger Patienten im FTC/TAF-Arm (insgesamt einer [0,4%] von 281 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48) eine Verschlechterung des klinischen Status der Knochendichte in der Hüfte (von Normal [1] zu Osteopenie [2], von Normal [1] zu Osteoporose [3] oder von Osteopenie [2] zu Osteoporose [3]) aufwiesen als im FTC/TDF-Arm (acht [5,6%] von 142 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48). Der Status von elf

(13,6%) FTC/TAF-Patienten, die zu Baseline eine Osteopenie aufwiesen, verbesserte sich, so dass sie zu Woche 48 einen normalen klinischen Status der Knochendichte in der Hüfte aufwiesen. Im FTC/TDF-Arm waren dies vier (10,0%) Patienten. Der Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA, adjustiert für den klinischen Status zu Baseline, ist statistisch signifikant (p=0,012).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Es zeigt sich, dass weniger Patienten im FTC/TAF-Arm (insgesamt fünf [1,7%] von 300 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48) eine Verschlechterung des klinischen Status der Knochendichte in der Hüfte (von Normal [1] zu Osteopenie [2], von Normal [1] zu Osteoporose [3] oder von Osteopenie [2] zu Osteoporose [3]) aufwiesen als im FTC/TDF-Arm (neun [4,0%] von 303 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48). Der Status von zwölf (12,4%) FTC/TAF-Patienten, die zu Baseline eine Osteopenie aufwiesen, und von einem (33,3%) Patienten, der zu Baseline eine Osteoporose aufwies, verbesserte sich, so dass sie zu Woche 48 einen normalen klinischen Status der Knochendichte in der Hüfte bzw. nur noch eine Osteopenie aufwiesen. Im FTC/TDF-Arm waren dies drei (2,9%) Patienten bzw. kein Patient. Der Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA, adjustiert für den klinischen Status zu Baseline, ist statistisch signifikant (p=0,012).

Knochendichte in der Wirbelsäule

Tabelle 4-203: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)					
FTC/TAF	293	1,105 (0,1685)	287	1,337 (3,5472)	1,84 [1,14; 2,53], <0,0001 SMD: 0,52 [0,32; 0,73]
FTC/TDF	146	1,099 (0,1719)	143	-0,501 (3,4232)	
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089					
FTC/TAF	321	1,081 (0,1669)	321	1,466 (3,1828)	1,72 [1,23; 2,21], <0,0001 SMD: 0,54 [0,38; 0,70]
FTC/TDF	320	1,077 (0,1663)	320	-0,253 (3,1916)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-204: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)					
FTC/TAF	293	1,105 (0,1685)	282	1,327 (3,5711)	1,82 [1,12; 2,53], <0,0001 SMD: 0,52 [0,31; 0,72]
FTC/TDF	146	1,099 (0,1719)	142	-0,496 (3,4348)	
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089					
FTC/TAF	321	1,081 (0,1669)	300	1,527 (3,1816)	1,73 [1,22; 2,24], <0,0001 SMD: 0,54 [0,38; 0,70]
FTC/TDF	320	1,077 (0,1663)	306	-0,206 (3,2233)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

<u>In Kombination mit EVG/co - Studie G292-0109 (STB-Stratum)</u>

Es zeigte sich hinsichtlich Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule ein statistisch signifikanter und auch klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. Dies sowohl mittels LOCF-Imputation (MD [95%-KI]: 1,84 [1,14; 2,53], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,52 [0,32; 0,73]) als auch in der Observed-Auswertung (MD [95%-KI]: 1,82 [1,12; 2,53], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,52 [0,31; 0,72]).

<u>In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)-Studie G311-1089</u>

Es zeigte sich hinsichtlich Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule ein statistisch signifikanter und auch klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. Dies sowohl mittels LOCF-Imputation (MD [95%-KI]: 1,72 [1,23; 2,21], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,54 [0,38; 0,70]) als auch in der Observed-Auswertung (MD [95%-KI]: 1,73 [1,22; 2,24], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,54 [0,38; 0,70]).

Tabelle 4-205: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Observed-Auswertung, Woche 48)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)					
FTC/TAF	242	1,119 (0,1627)	234	1,115 (3,6117)	1,46 [0,71; 2,21], 0,0001 SMD: 0,41 [0,19; 0,64]
FTC/TDF	124	1,106 (0,1677)	120	-0,345 (3,3266)	
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089					
FTC/TAF	263	1,084 (0,1698)	245	1,396 (3,1330)	1,64 [1,08; 2,20], <0,0001 SMD: 0,52 [0,34; 0,70]
FTC/TDF	253	1,076 (0,1647)	240	-0,243 (3,1693)	

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

<u>In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (Gesamtpopulation)</u>

Konsistent zu der Analyse, in der Patienten mit Osteoporose-Medikation berücksichtigt werden, besteht auch unter Ausschluss der Patienten mit Osteoporose-Medikation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

<u>In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089</u>

Konsistent zu der Analyse, in der Patienten mit Osteoporose-Medikation berücksichtigt werden, besteht auch unter Ausschluss der Patienten mit Osteoporose-Medikation ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Tabelle 4-206: Ergebnisse zu Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	282	10 (3,5)	142	11 (7,7)	0,44 [0,18; 1,06], 0,0663 0,46 [0,20; 1,05], 0,0658 -0,04 [-0,09; 0,01], 0,0928
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	300	3 (1,0)	306	19 (6,2)	POR: 0,23 [0,10; 0,53], 0,0006 0,15 [0,04; 0,52], 0,0027 0,16 [0,05; 0,54], 0,0030 -0,05 [-0,08; -0,02], 0,0005

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

<u>In Kombination mit EVG/co - Studie G292-0109 (STB-Stratum)</u>

Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit prozentualer Abnahme der Knochendichte in der Wirbelsäule um mehr als 5% besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,44 [0,18; 1,06], p=0,0663).

<u>In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) - Studie G311-1089</u>

Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit prozentualer Abnahme der Knochendichte in der Wirbelsäule um mehr als 5% besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,23 [0,10; 0,53], p=0,0006).

Tabelle 4-207: Ergebnisse zu Verschlechterung Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **ARR [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	168	2 (1,2)	82	6 (7,3)	0,15 [0,03; 0,77], 0,0232 0,16 [0,03; 0,79], 0,0241 -0,06 [-0,12; 0,00], 0,0408
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	160	4 (2,5)	184	13 (7,1)	0,34 [0,11; 1,06], 0,0620 0,35 [0,12; 1,06], 0,0643 -0,05 [-0,09; 0,00], 0,0431

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Hinsichtlich Verschlechterung Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) bis Woche 48 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,15 [0,03; 0,77], p=0,0232).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Hinsichtlich Verschlechterung Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) Woche 48 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Im Folgenden werden die dem Endpunkt Verschlechterung Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) zugrundeliegenden Ergebnisse aus den Einzelstudien dargestellt.

Tabelle 4-208: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Wirbelsäule nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G292-0109 (STB-Stratum), antiretroviral vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**				**FTC/TDF**			
G292-0109 (STB-Stratum)	**Baseline**				**Baseline**			
Status	**1 N=175**	**2 N=106**	**3 N=12**	**Fehlend N=0**	**1 N=84**	**2 N=51**	**3 N=11**	**Fehlend N=0**
1	166 (98,8)	15 (14,7)	0	0	76 (92,7)	5 (9,8)	0	0
2	2 (1,2)	86 (84,3)	1 (8,3)	0	6 (7,3)	43 (84,3)	1 (11,1)	0
3	0	1 (1,0)	11 (91,7)	0	0	3 (5,9)	8 (88,9)	0
Fehlend	7	4	0	0	2	0	2	0
Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA[a]								0,017

[a] adjustiert für klinischen Status zu Baseline
1=Normal, 2=Osteopenie, 3=Osteoporose
ANCOVA=Analysis of Covariance, FTC=Emtricitabin, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 4-209: Ergebnisse zu Klinischer Status Knochendichte in der Wirbelsäule nach Baseline-Status aus RCT mit dem zbAM (Studie G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**				**FTC/TDF**			
G311-1089	**Baseline**				**Baseline**			
Status	**1 N=174**	**2 N=127**	**3 N=20**	**Fehlend N=0**	**1 N=193**	**2 N=109**	**3 N=18**	**Fehlend N=0**
1	156 (97,5)	16 (13,3)	0	0	171 (92,9)	11 (10,6)	0	0
2	4 (2,5)	104 (86,7)	8 (40,0)	0	13 (7,1)	89 (85,6)	5 (27,8)	0
3	0	0	12 (60,0)	0	0	4 (3,8)	13 (72,2)	0
Fehlend	14	7	0	0	9	5	0	0
Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA[a]								p=0,037

[a] adjustiert für klinischen Status zu Baseline
1=Normal, 2=Osteopenie, 3=Osteoporose
ANCOVA=Analysis of Covariance, FTC=Emtricitabin, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

<u>In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)</u>

Es zeigt sich, dass weniger Patienten im FTC/TAF-Arm (insgesamt drei [1,0%] von 293 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48) eine Verschlechterung des klinischen Status der Knochendichte in der Wirbelsäule (von Normal [1] zu Osteopenie [2], von Normal [1] zu Osteoporose [3] oder von Osteopenie [2] zu Osteoporose [3]) aufwiesen als im FTC/TDF-

Arm (neun [6,2%] von 146 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48). Der Status von 15 (14,7%) FTC/TAF-Patienten, die zu Baseline eine Osteopenie aufwiesen, und von einem (8,3%) Patienten, der zu Baseline eine Osteoporose aufwies, verbesserte sich, so dass sie zu Woche 48 einen normalen klinischen Status der Knochendichte in der Wirbelsäule bzw. nur noch eine Osteopenie aufwiesen. Im FTC/TDF-Arm waren dies fünf (9,8%) Patienten bzw. ebenfalls ein (11,1%) Patient. Der Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA, adjustiert für den klinischen Status zu Baseline, ist statistisch signifikant (p=0,017).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Es zeigt sich, dass weniger Patienten im FTC/TAF-Arm (insgesamt vier [1,2%] von 321 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48) eine Verschlechterung des klinischen Status der Knochendichte in der Wirbelsäule (von Normal [1] zu Osteopenie [2], von Normal [1] zu Osteoporose [3] oder von Osteopenie [2] zu Osteoporose [3]) aufwiesen als im FTC/TDF-Arm (17 [5,3%] von 320 Patienten ohne fehlende Werte zu Woche 48). Der Status von 16 (13,3%) FTC/TAF-Patienten, die zu Baseline eine Osteopenie aufwiesen, und von acht (40,0%) Patienten, die zu Baseline eine Osteoporose aufwiesen, verbesserte sich, so dass sie zu Woche 48 einen normalen klinischen Status der Knochendichte in der Wirbelsäule bzw. nur noch eine Osteopenie aufwiesen. Im FTC/TDF-Arm waren dies 11 (10,6%) bzw. fünf (27,8%) Patienten. Der Behandlungsvergleich mittels Rang-ANCOVA, adjustiert für den klinischen Status zu Baseline, ist statistisch signifikant (p=0,037).

Health Utilization Assessment

Tabelle 4-210: Ergebnisse zu Health Utilization Assessment aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert** **RD [95%-KI], p-Wert**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)					
Hospitalisierungen	306	32 (10,5)	153	19 (12,4)	0,82 [0,45; 1,51], 0,5291 0,84 [0,49; 1,44], 0,5278 -0,02 [-0,08; 0,04], 0,5386
Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems	306	108 (35,3)	153	53 (34,6)	1,03 [0,68; 1,55], 0,8900 1,02 [0,78; 1,33], 0,8902 0,01 [-0,09; 0,10], 0,8898
Ungeplante Besuche beim Spezialisten	306	53 (17,3)	153	31 (20,3)	0,82 [0,50; 1,35], 0,4428 0,85 [0,57; 1,27], 0,4404 -0,03 [-0,11; 0,05], 0,4512

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089					
Hospitalisierungen	331	52 (15,7)	329	31 (9,4)	1,79 [1,12; 2,88], 0,0158 1,67 [1,10; 2,53], 0,0165 0,06 [0,01; 0,11], 0,0144
Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems	331	145 (43,8)	329	116 (35,3)	1,43 [1,05; 1,96], 0,0249 1,24 [1,03; 1,50], 0,0256 0,09 [0,01; 0,16], 0,0242
Ungeplante Besuche beim Spezialisten	331	77 (23,3)	329	55 (16,7)	1,51 [1,03; 2,22], 0,0362 1,39 [1,02; 1,90], 0,0371 0,07 [0,00; 0,13], 0,0349

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Bis Woche 48 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich Hospitalisierungen (OR [95%-KI]: 0,82 [0,45; 1,51], p=0,5291), Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems (OR [95%-KI]: 1,03 [0,68; 1,55], p=0,8900) bzw. Ungeplante Besuche beim Spezialisten (OR [95%-KI]: 0,82 [0,50; 1,35], p=0,4428).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Bis Woche 48 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen zuungunsten von FTC/TAF hinsichtlich Hospitalisierungen (OR [95%-KI]: 1,79 [1,12; 2,88], 0,0158), Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems (OR [95%-KI]: 1,43 [1,05; 1,96], p=0,0249) bzw. Ungeplante Besuche beim Spezialisten (OR [95%-KI]: 1,51 [1,03; 2,22], p=0,0362).

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

Tabelle 4-211: Ergebnisse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
In Kombination mit EVG/co					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	3 (1,0)	153	1 (0,7)	POR: 1,46 [0,18; 11,74], 0,7228 1,50 [0,16; 14,59], 0,7243 1,50 [0,16; 14,30], 0,7245 0,00 [-0,01; 0,02], 0,7043
In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme)					
G311-1089	333	5 (1,5)	330	3 (0,9)	POR: 1,64 [0,41; 6,62], 0,4852 1,66 [0,39; 7,01], 0,4893 1,65 [0,40; 6,86], 0,4896 0,01 [-0,01; 0,02], 0,4842

Die Analyse wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.3 beschriebenen Methodik durchgeführt.
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=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, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

In Kombination mit EVG/co – Studie G292-0109 (STB-Stratum)

Im STB-Stratum der Studie G292-0109 wurden AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) formal bei drei (1,0%) Patienten im FTC/TAF-Arm und bei einem (0,7%) FTC/TDF-Patienten erfasst[22]. Kein Patient brach die Studie ab; alle Patienten führten die Therapie unverändert fort.

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.

[22] 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).

Außerdem ist hier analog zu den unerwünschten Ereignissen eine weitere Operationalisierung notwendig, um diese Ereignisse im Sinne eines klinischen Endpunkts sowohl formal als auch medizinisch sinnvoll bestmöglich und adäquat abzubilden, d. h. es sind ebenso wie bei den unerwünschten Ereignissen nur solche Ereignisse zu berücksichtigen, die nach Behandlungsbeginn auftraten oder sich verschlechtert haben, und entsprechend als „treatment-emergent adverse events“ klassifiziert wurden (TEAE). Vor diesem Hintergrund werden die Patienten, bei denen im STB-Stratum der Studie G292-0109 AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) diagnostiziert wurden, in Tabelle 4-212 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. Die Protokoll-definierte ausschließliche Berücksichtigung der unter Therapie aufgetretenen AIDS-definierenden Ereignisse (TEAE), ist bei der Studie G292-0109 von besonderer Bedeutung: Da alle Patienten bereits zuvor in Gilead-Studien behandelt wurden, sind in dem entsprechenden Listing auch die AIDS-definierenden Ereignisse beschrieben, die in der jeweiligen Vorläufer-Studie zum Teil Jahre vor Einschluss in die Studie G292-0109 aufgetreten sind; dies ist im Original-Listing klar erkennbar an dem Minuszeichen vor dem Tag des Erkrankungszeitpunkts bzw. der Kennzeichnung des Ereignisses als „No“ unter TEAE.

Tabelle 4-212: AIDS-definierende Erkrankungen im STB-Stratum der Studie G292-0109 (Woche 48)[22]

Patient-ID	Diagnose	TEAE ja/nein[a]	Erkrankungs-zeitpunkt	Erkrankungs-ende	Schwere-grad
FTC/TAF					
1668-6376	**Herpes simplex-Infektion**	**Ja**	**92**	**-**	**2**
1645-6772	**Herpes simplex-Infektion**	**Ja**	**215**	**-**	**2**
0698-6652	**Herpes simplex-Infektion**	**Ja**	**222**	**-**	**2**
FTC/TDF					
4735-6907	**Herpes simplex-Infektion**	**Ja**	**169**	**-**	**2**

[a] gemäß Klassifizierung im Listing

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

FTC=Emtricitabin, ID=Identifikationsnummer, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, TEAE=Unter Therapie aufgetretene unerwünschte Ereignisse

Alle aufgetretenen AIDS-definierenden Ereignisse sind zu berücksichtigen; ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (POR [95%-KI]: 1,46 [0,18; 11,74], p=0,7228).

In Kombination mit unterschiedlichen dritten Partnern (wirkstoffgleich über beide Arme) – Studie G311-1089

Formal wurden AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) bei sechs (1,8%) Patienten im FTC/TAF-Arm und bei drei (0,9%) Patienten im FTC/TDF-Arm erfasst. Ein Patient unter FTC/TAF brach die Studie ab; alle anderen Patienten führten die Therapie unverändert weiter.

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.

Außerdem ist hier analog zu den unerwünschten Ereignissen eine weitere Operationalisierung notwendig, um diese Ereignisse im Sinne eines klinischen Endpunkts sowohl formal als auch medizinisch sinnvoll bestmöglich und adäquat abzubilden, d. h. es sind ebenso wie bei den unerwünschten Ereignissen nur solche Ereignisse zu berücksichtigen, die nach Behandlungsbeginn auftraten oder sich verschlechtert haben, und entsprechend als „treatment-emergent adverse events“ klassifiziert wurden (TEAE). Vor diesem Hintergrund werden die Patienten der Studie G311-1089 bei denen AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) diagnostiziert wurden, in Tabelle 4-213 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 4-213: AIDS-definierende Erkrankungen in Studie G311-1089 (Woche 48)

Patient-ID	Diagnose	TEAE ja/nein[a]	Erkrankungs-zeitpunkt	Erkrankungs-ende	Schwere-grad
FTC/TAF					
02106-2220	**Mycobacterium abscessus-Infektion**	**Ja**	**9**	**-**	**1**
00364-2056	**Herpes simplex-Infektion**	**Ja**	**69**	**-**	**1**
00661-1282	**Lymphom**	**Ja**	**105**	**-**	**4**
02704-1044	*Herpes simplex-Infektion*	*Ja*	*131*	*140*	*1*

Patient-ID	Diagnose	TEAE ja/nein[a]	Erkrankungs-zeitpunkt	Erkrankungs-ende	Schwere-grad
00991-1188	**Herpes simplex-Infektion**	**Ja**	**322**	**-**	**1**
00407-1114	**Herpes simplex-Infektion**	**Ja**	**330**	**-**	**1**
FTC/TDF					
02728-1180	**Herpes simplex-Infektion**	**Ja**	**178**	**209**	**1**
06259-1311	**Knochen-Tuberkulose**	**Ja**	**207**	**-**	**3**
02728-2131	**Herpes simplex-Infektion**	**Ja**	**251**	**-**	**1**

[a] gemäß Klassifizierung im Listing

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.

FTC=Emtricitabin, ID=Identifikationsnummer, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, TEAE=Unter Therapie aufgetretene unerwünschte Ereignisse

Eine Herpes simplex-Infektion bei einem Patienten im FTC-TAF-Arm dauerte lediglich neun Tage an und ist damit nicht als AIDS-definierendes Ereignis zu bewerten. Zu berücksichtigende AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) traten bei fünf (1,5%) Patienten im FTC/TAF-Arm und bei drei (0,9%) Patienten im FTC/TDF-Arm auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (POR [95%-KI]: 1,64 [0,41; 6,62], p=0,4852).

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 beschriebenen Ergebnisse nicht in der Zusatznutzenableitung berücksichtigt und auch keine Subgruppenanalysen zu diesem Endpunkt durchgeführt.

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.

Die Studien zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten zeigten eine hohe klinische Homogenität untereinander, siehe dazu auch Abschnitt 4.3.1.2.1. Sowohl hinsichtlich der Patientenpopulation (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) als auch hinsichtlich des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoperationalisierungen, etc.) sind sich

diese Studien sehr ähnlich, so dass sie in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können.

Im Falle statistischer Heterogenität in den Meta-Analysen zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten wird in erster Linie die Phase II-Studie G292-0102 aus der Meta-Analyse ausgeschlossen, da diese auf einer deutlich geringeren Patientenzahl basiert als die großen Phase III-Studien G292-0104 und G292-0111, 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 Subgruppenanalysen dennoch unter Ein- als auch Ausschluss der Phase II-Studie durchgeführt. Sollte sich die Heterogenität in den Subgruppenanalysen unter Einschluss aller drei Studien erklären (Hinweis oder Beleg für Effektmodifikation und homogene Ergebnisse in beiden Subgruppen), werden diese Subgruppenergebnisse zur Zusatznutzenableitung herangezogen. Andernfalls werden für die Zusatznutzenableitung die Ergebnisse herangezogen, die auf statistisch homogenen Ergebnissen der Meta-Analyse zu der Gesamtpopulation basieren (unter Ausschluss der Studie G292-0102). Sollte sich die Heterogenität durch den Ausschluss der Studie nicht lösen, wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation zur Zusatznutzenableitung nicht herangezogen und es werden Subgruppenanalysen zur Untersuchung der Heterogenität basierend auf allen Studien durchgeführt.

Auch die beiden Studien zu antiretroviral vorbehandelten Patienten zeigen hohe klinische Homogenität untereinander (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Sowohl hinsichtlich der Studien- bzw. Zielpopulationen (Baseline-Demografie und Krankheitscharakteristika) als auch hinsichtlich des Studiendesigns (Studiendauer, Endpunktoperationalisierungen, etc.) sind sich diese Studien sehr ähnlich, so dass sie in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können.

Lediglich hinsichtlich des Endpunktes Knochenfrakturen bestehen leichte Unterschiede. So wurden Knochenfrakturen in Studie G292-0109 mittels HLGT&SMQ analysiert und in Studie G311-1089 lediglich basierend auf dem SMQ. Da jedoch nicht zu erwarten ist, dass sich die Behandlungsunterschiede dadurch unterscheiden, wird dennoch eine Meta-Analyse zu diesem Endpunkt durchgeführt.

Im Falle statistischer Heterogenität in den Meta-Analysen zu antiretroviral vorbehandelten Patienten, wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation zur Zusatznutzenableitung nicht herangezogen. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen basierend auf beiden Studien durchgeführt.

Grundsätzlich gilt bei statistisch signifikanter Heterogenität, dass im Falle gleichgerichteter Effekte und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen wird, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer hatten.

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 Zusatznutzenableitung herangezogen, wenn bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten in mindestens einer der großen Phase III-Studien (G292-0104 und G292-0111) bzw. bei antiretroviral vorbehandelten Patienten in mindestens einer der beiden eingeschlossenen Studien in mindestens einem Behandlungsarm ≤1% Ereignisse auftraten.

Meta-Analyse (antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Mortalität

Woche 48

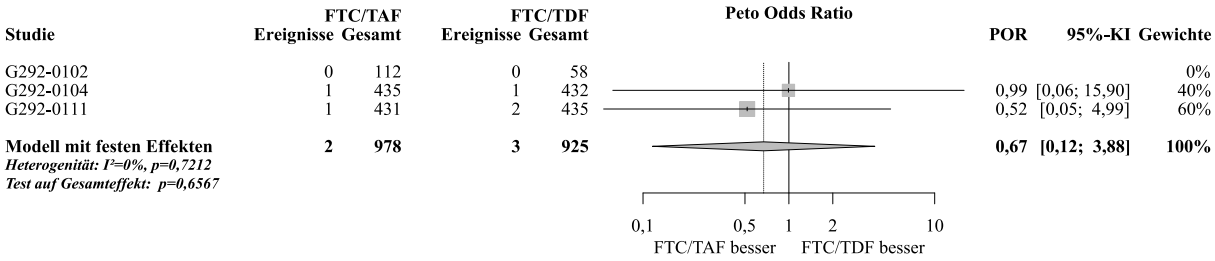


Abbildung 54: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

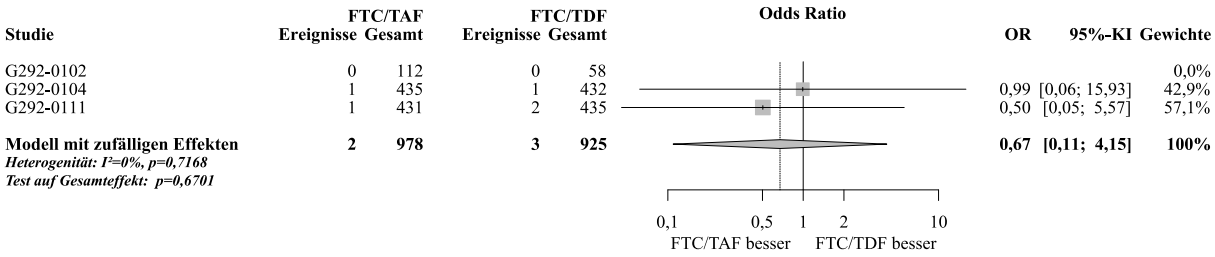


Abbildung 55: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

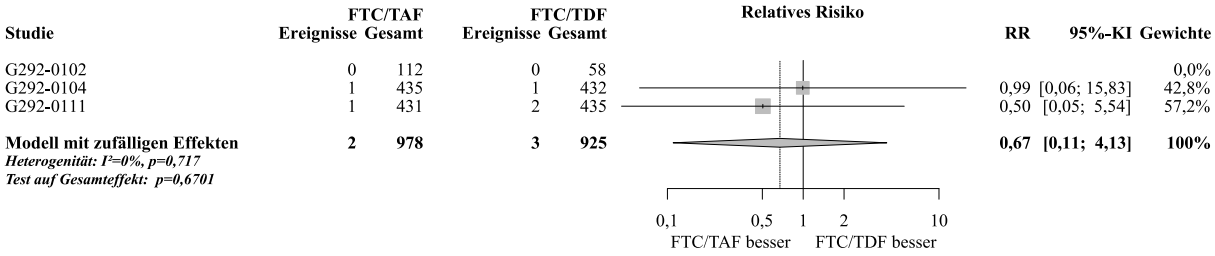


Abbildung 56: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **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 55) bzw. RR (siehe Abbildung 56) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Woche 96

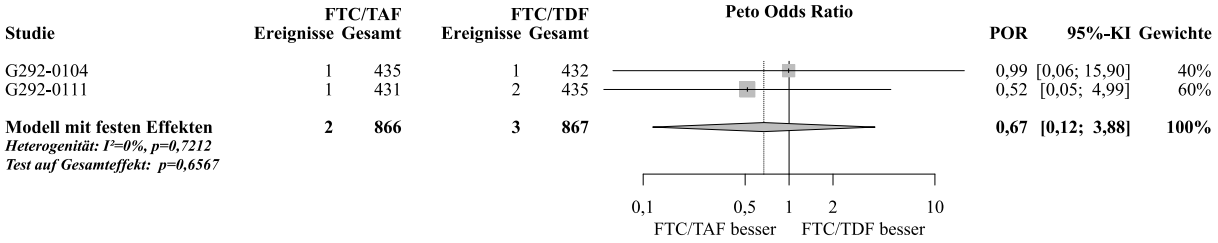


Abbildung 57: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

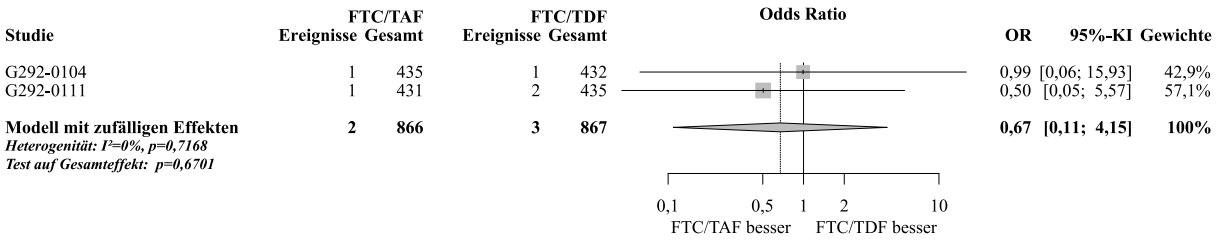


Abbildung 58: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

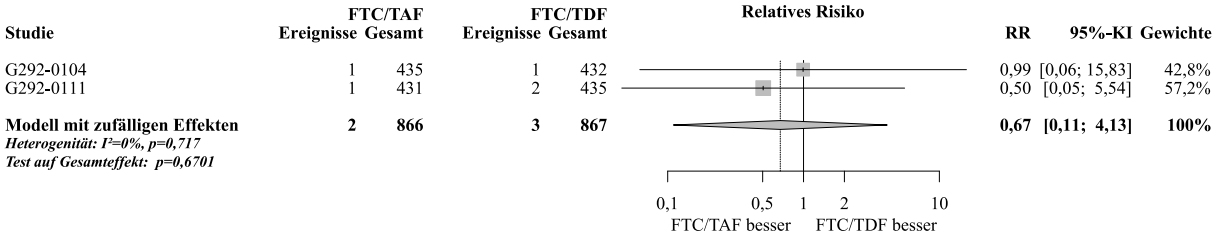


Abbildung 59: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **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 58) bzw. RR (siehe Abbildung 59) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Woche 48

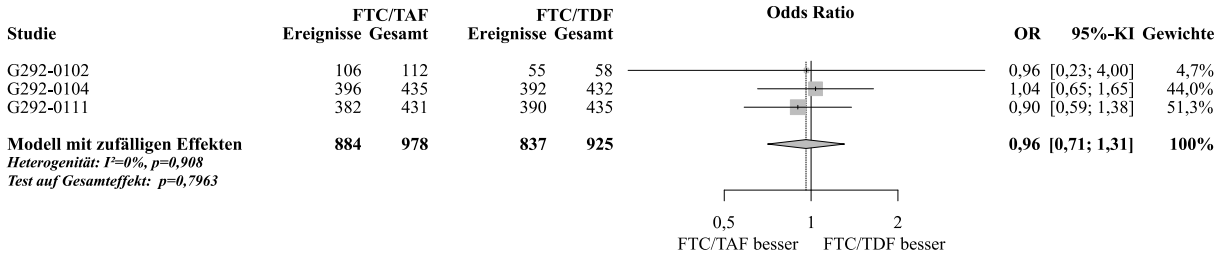


Abbildung 60: Meta-Analyse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

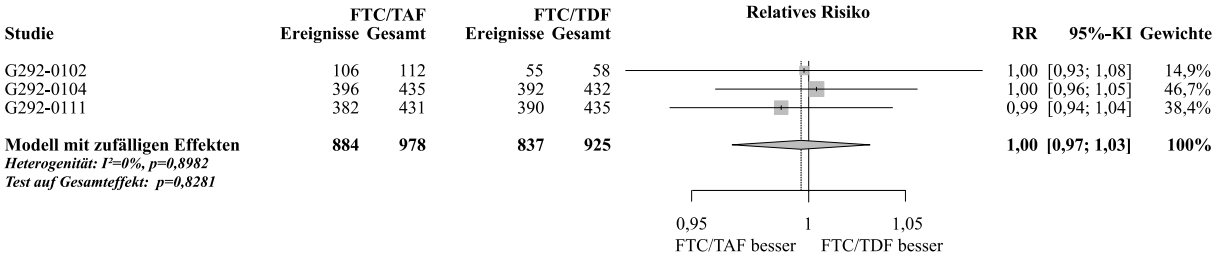


Abbildung 61: Meta-Analyse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,9080; 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 61).

Woche 96

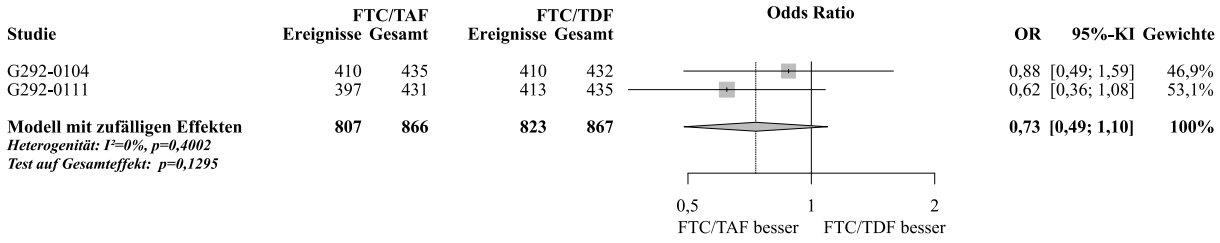


Abbildung 62: Meta-Analyse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

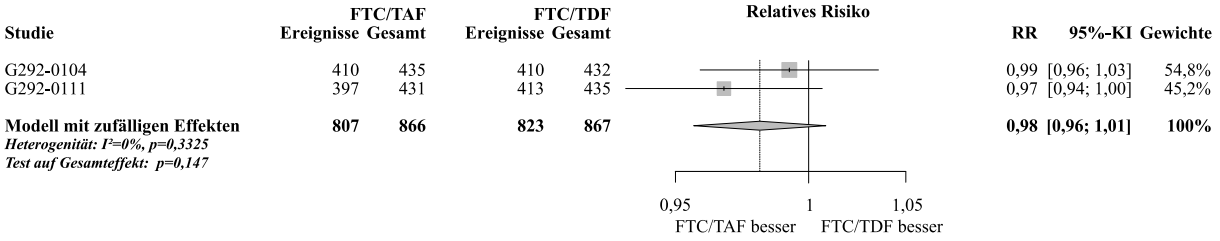


Abbildung 63: Meta-Analyse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **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 63).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Woche 48

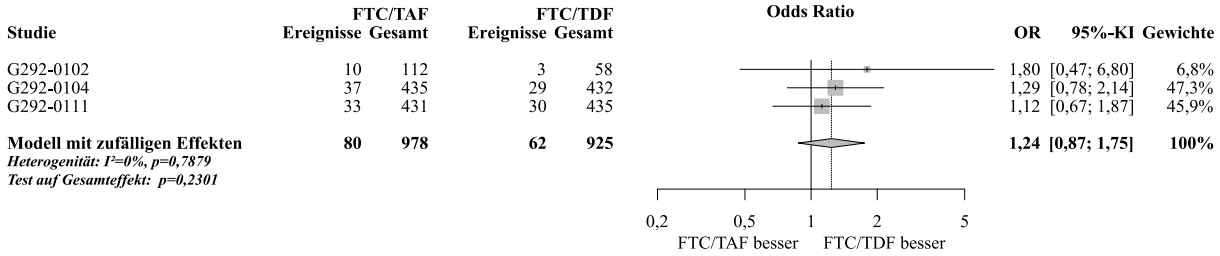


Abbildung 64: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

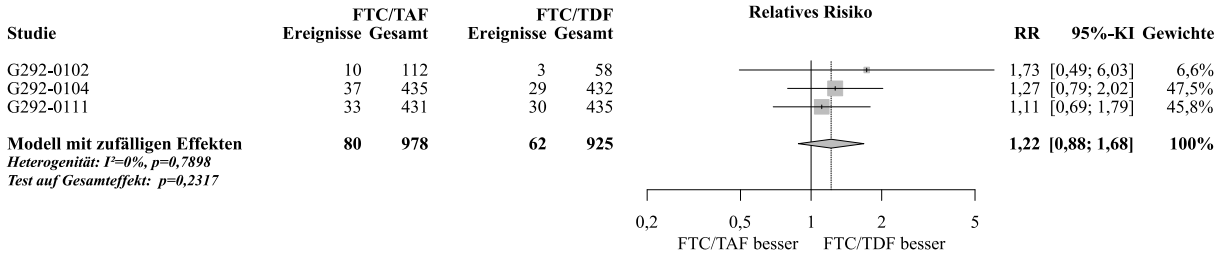


Abbildung 65: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Schwerwiegende unerwünschte 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 65).

Woche 96

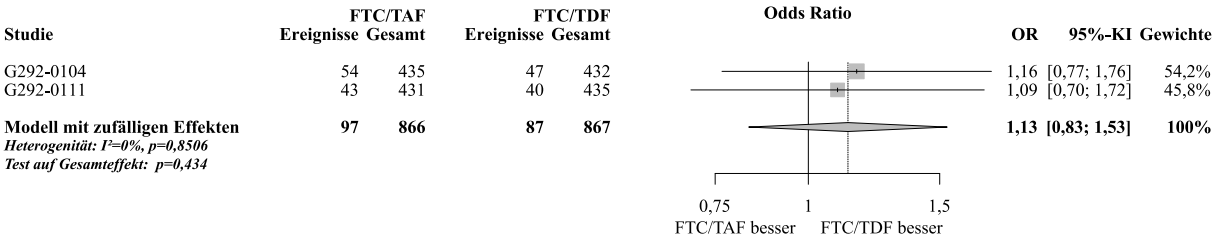


Abbildung 66: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

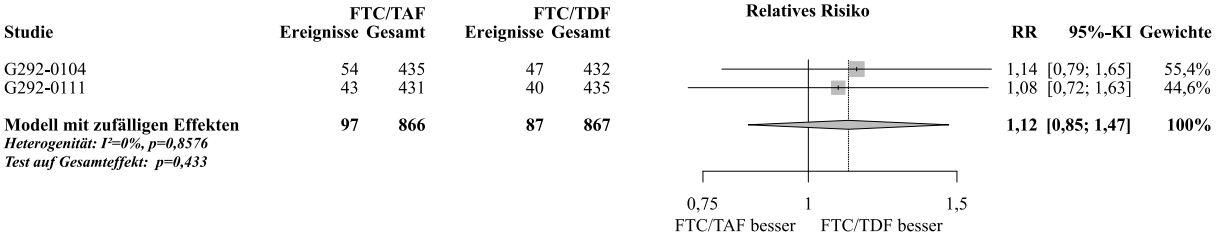


Abbildung 67: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Schwerwiegende unerwünschte 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 67).

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Woche 48

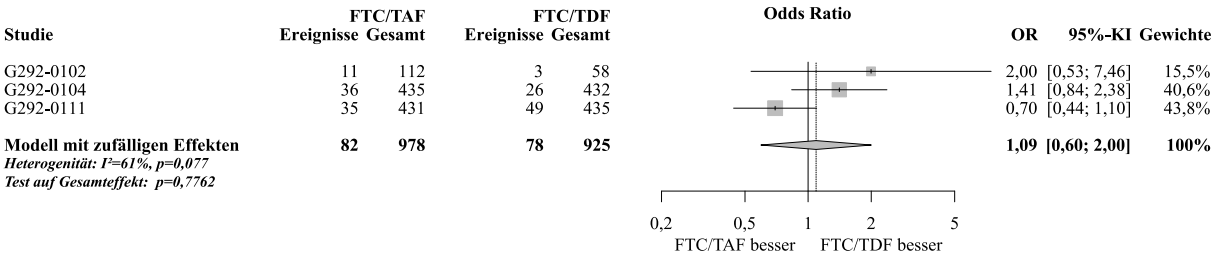


Abbildung 68: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

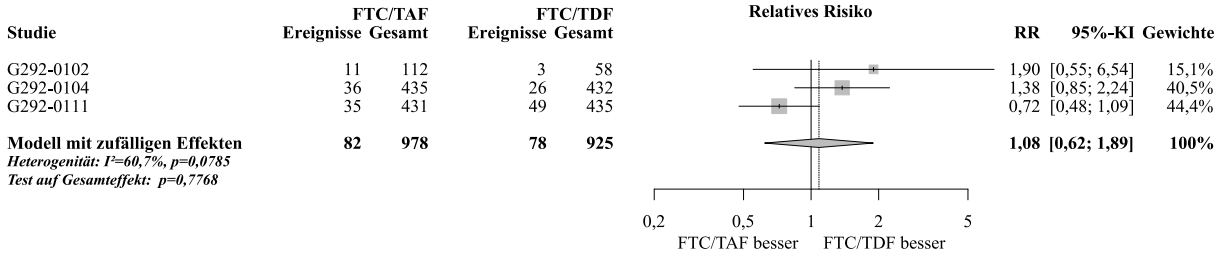


Abbildung 69: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4** zeigt – bei heterogener Datenlage (p=0,0770; 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 69). 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. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Woche 96

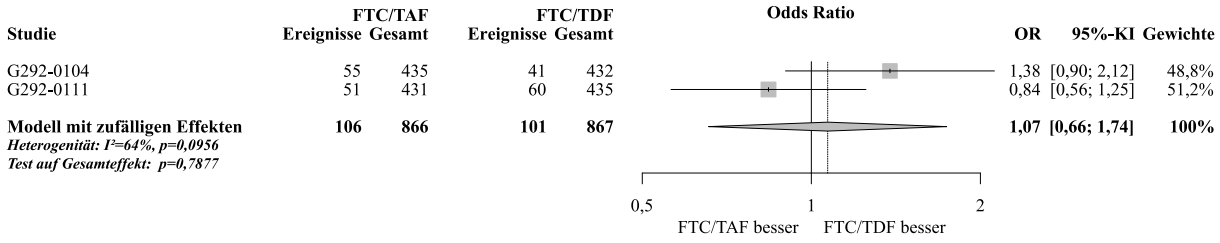


Abbildung 70: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

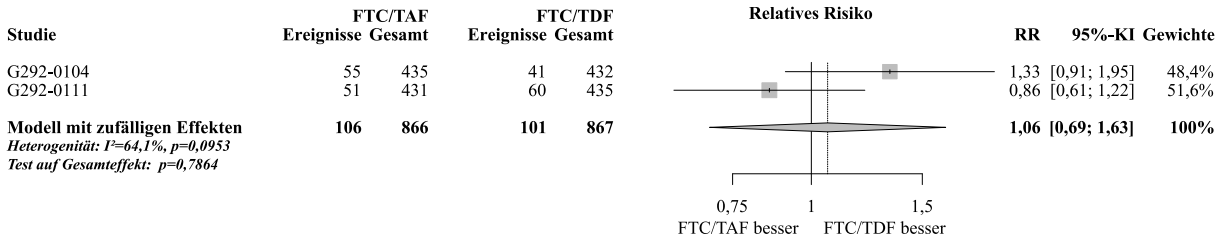


Abbildung 71: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Unerwünschte Ereignisse 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 71).

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. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Woche 48

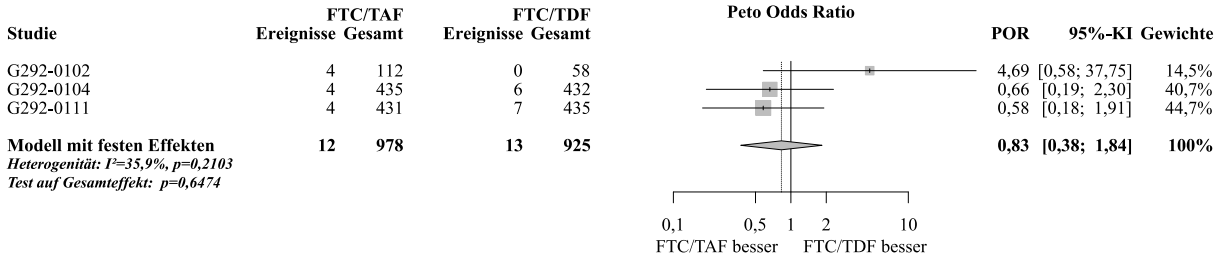


Abbildung 72: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

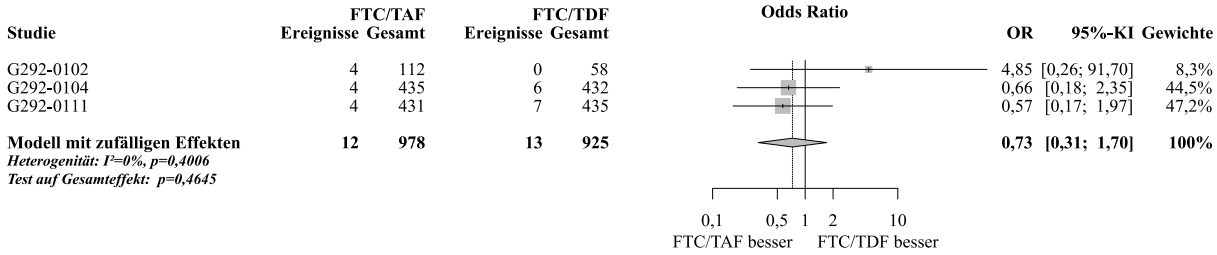


Abbildung 73: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

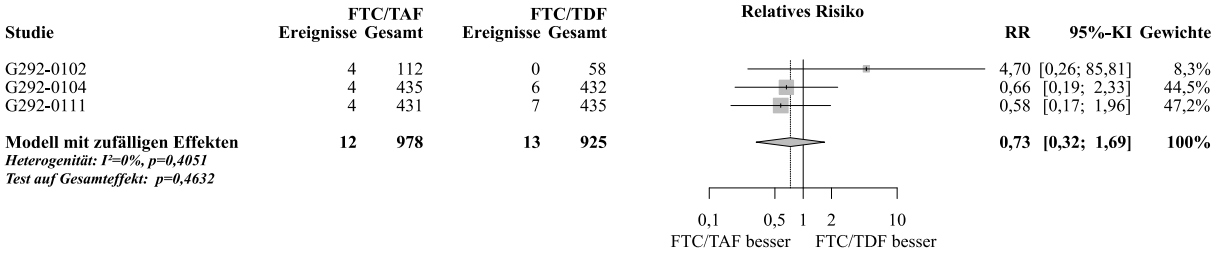


Abbildung 74: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Therapieabbrüche 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 73) und RR (siehe Abbildung 74).

Woche 96

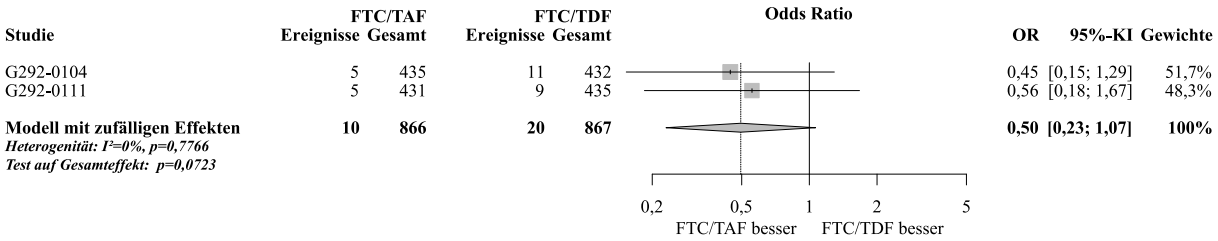


Abbildung 75: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

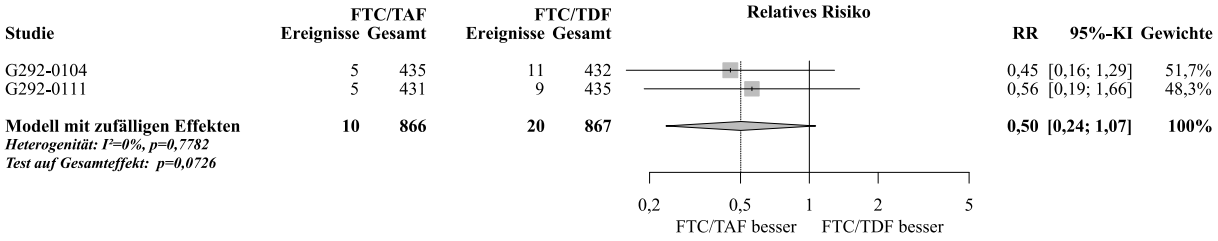


Abbildung 76: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Therapieabbrüche 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 76).

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Woche 48

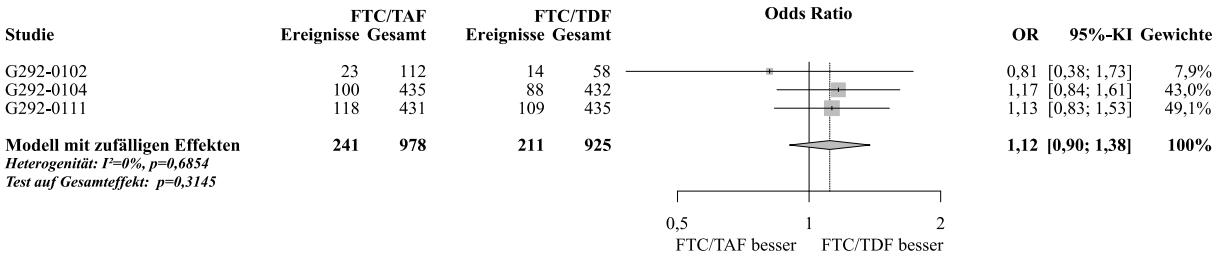


Abbildung 77: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

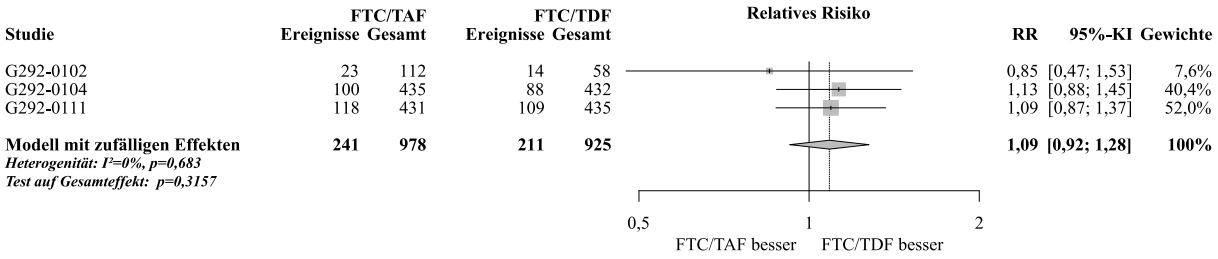


Abbildung 78: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

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 78).

Woche 96

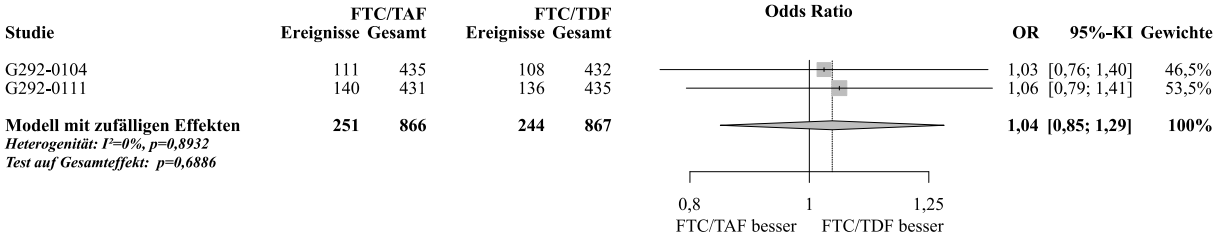


Abbildung 79: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

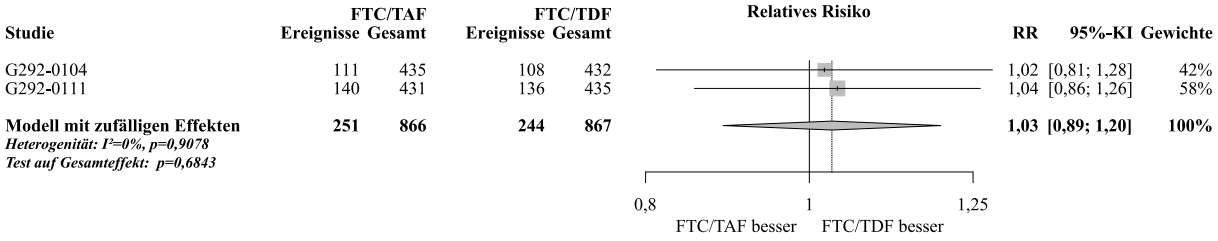


Abbildung 80: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

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 80).

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Woche 48

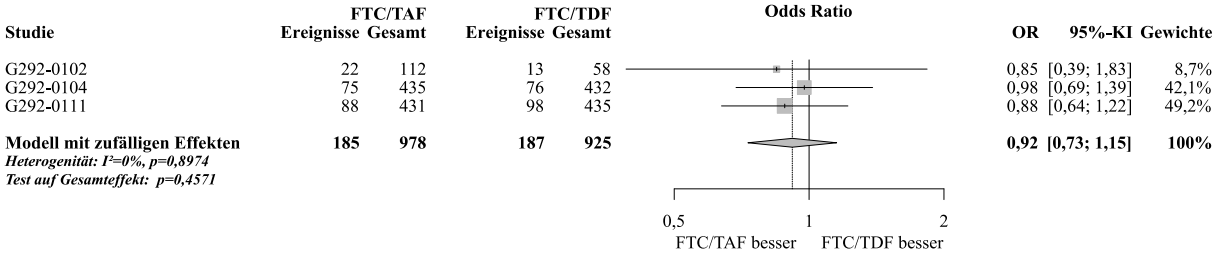


Abbildung 81: Meta-Analyse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

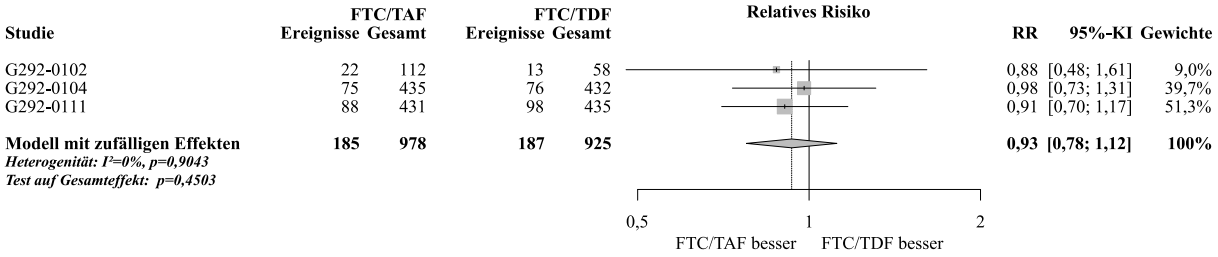


Abbildung 82: Meta-Analyse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

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 82).

Woche 96

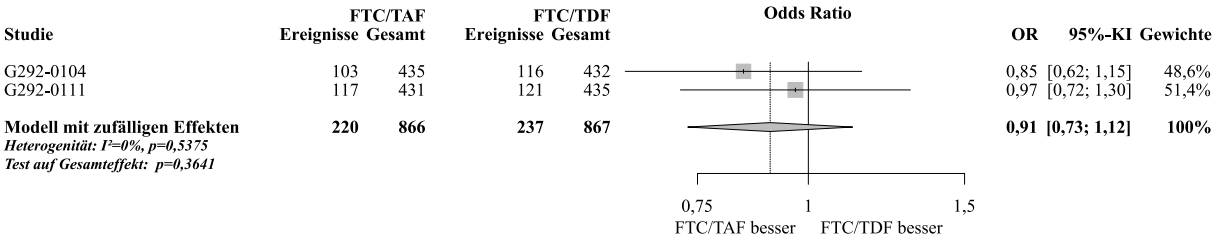


Abbildung 83: Meta-Analyse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

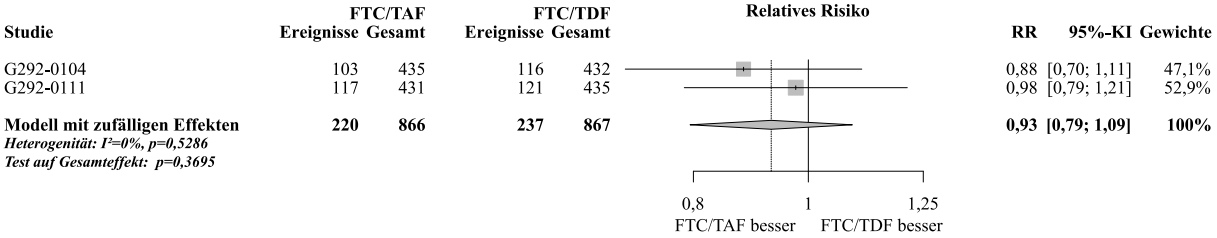


Abbildung 84: Meta-Analyse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

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 84).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Woche 48

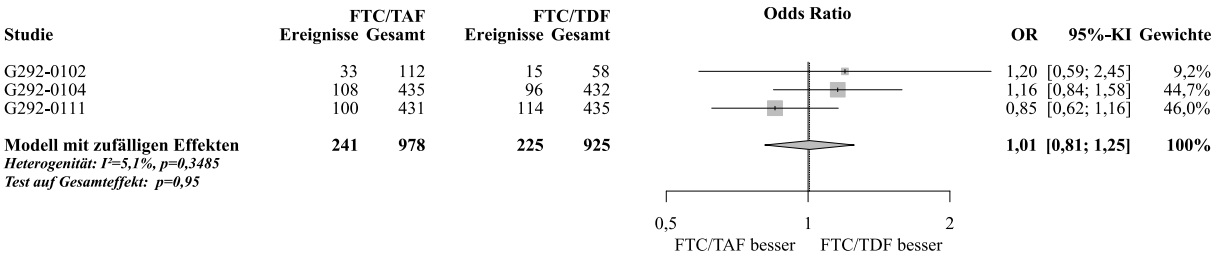


Abbildung 85: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

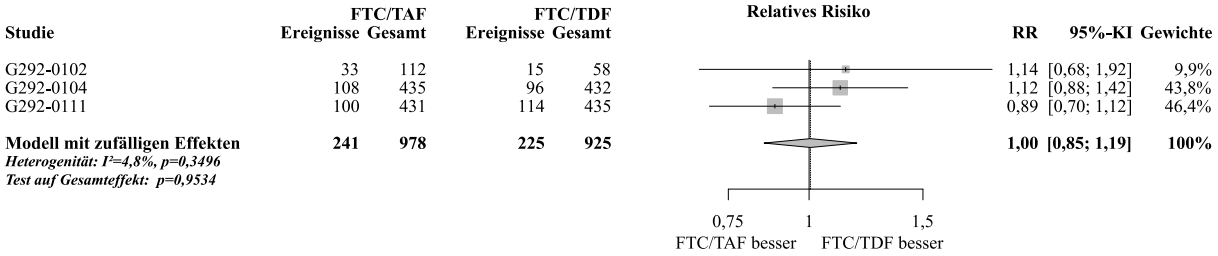


Abbildung 86: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

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 86).

Woche 96

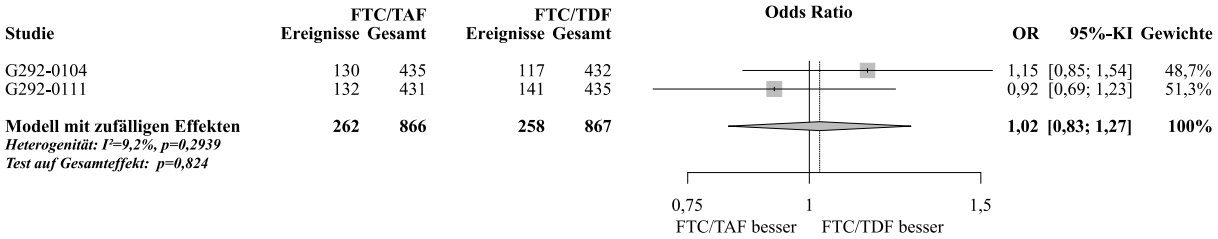


Abbildung 87: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

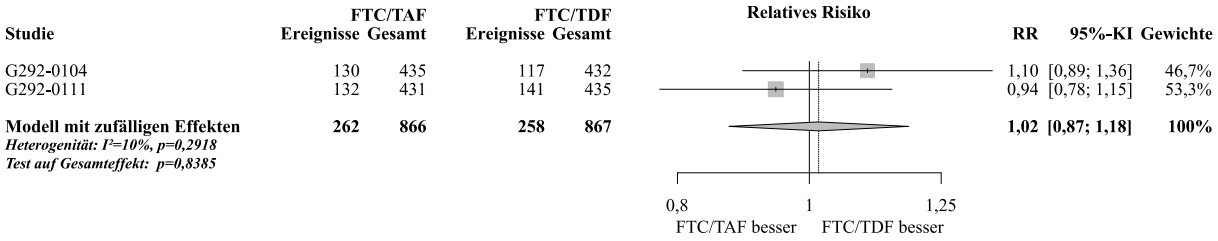


Abbildung 88: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

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 88).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Woche 48

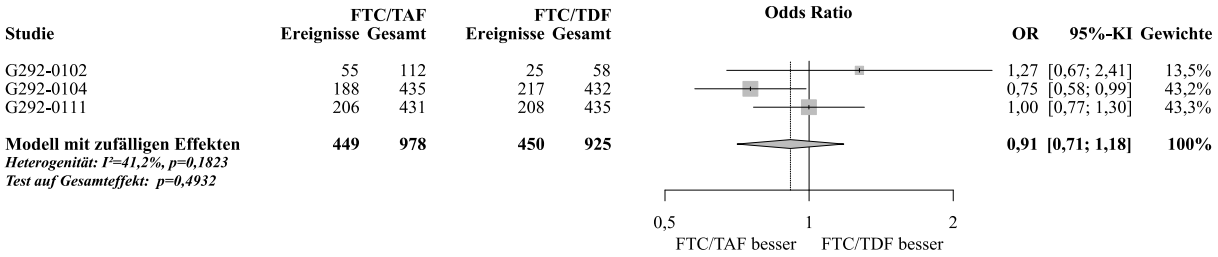


Abbildung 89: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

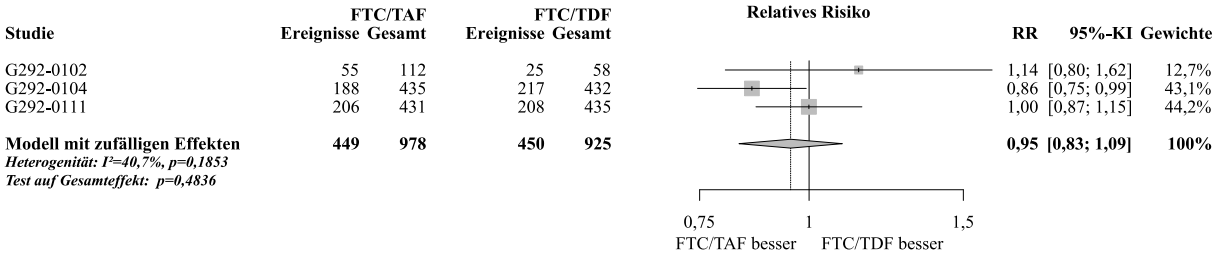


Abbildung 90: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (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 90). 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. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Woche 96

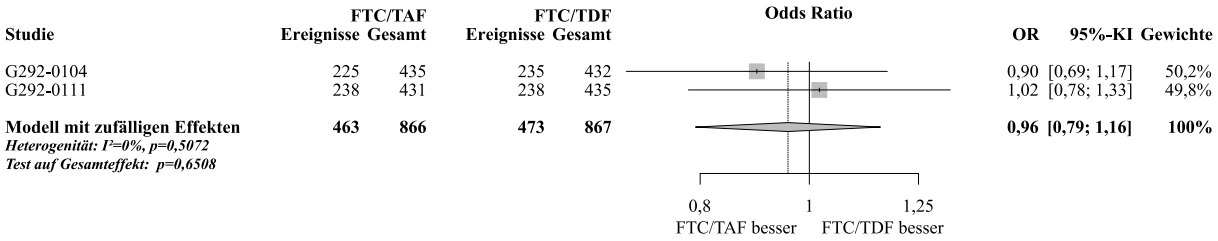


Abbildung 91: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

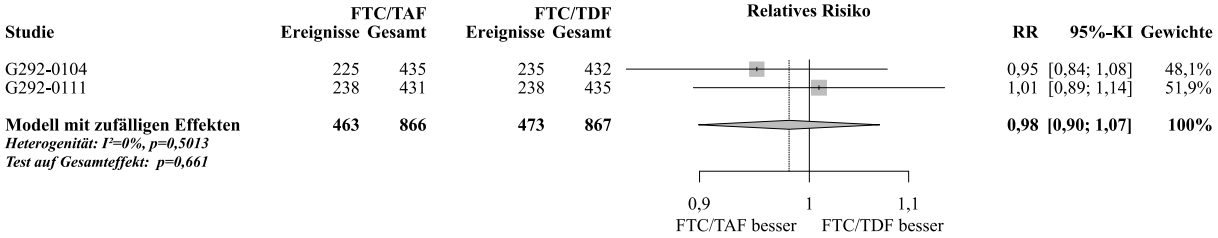


Abbildung 92: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (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 92).

Nierenerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

<u>Woche 48</u>

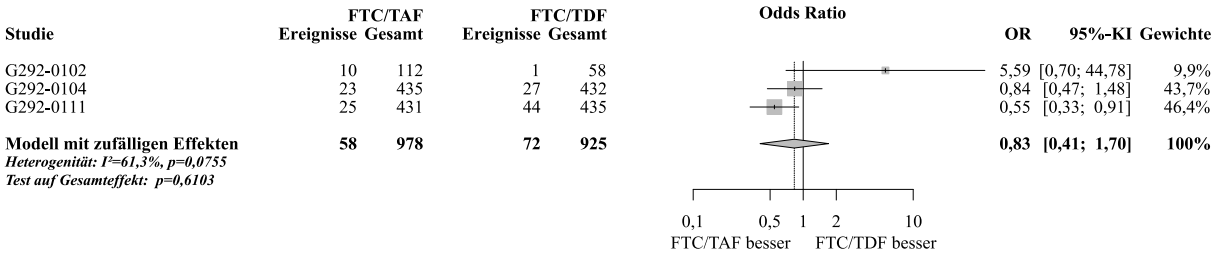


Abbildung 93: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

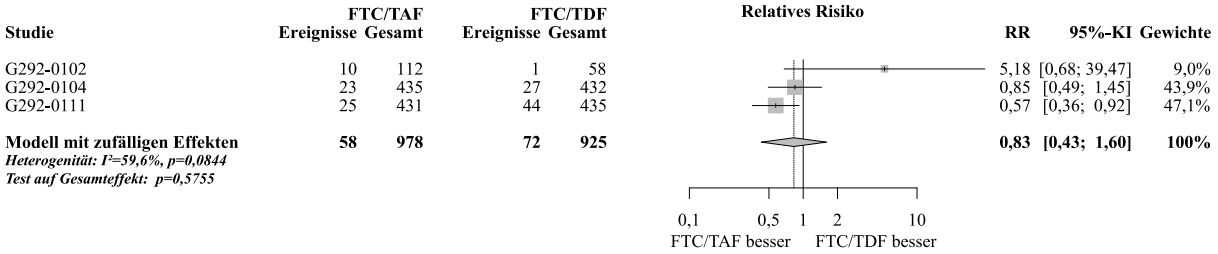


Abbildung 94: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

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 94).

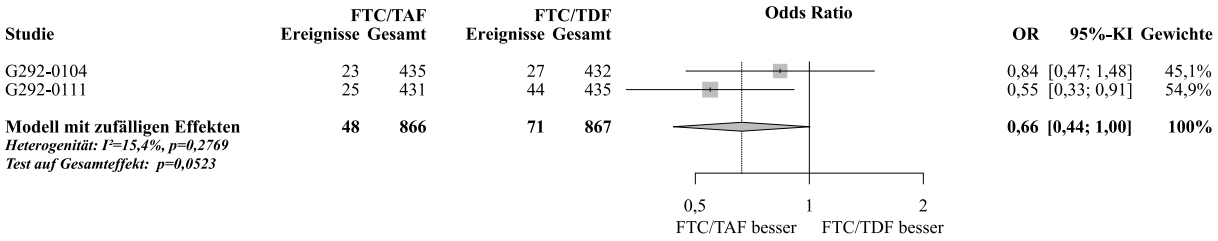


Abbildung 95: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, unter Ausschluss der Studie G292-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Schließt man Studie G292-0102 aus der Meta-Analyse aus (siehe Abbildung 95), 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).

<u>Woche 96</u>

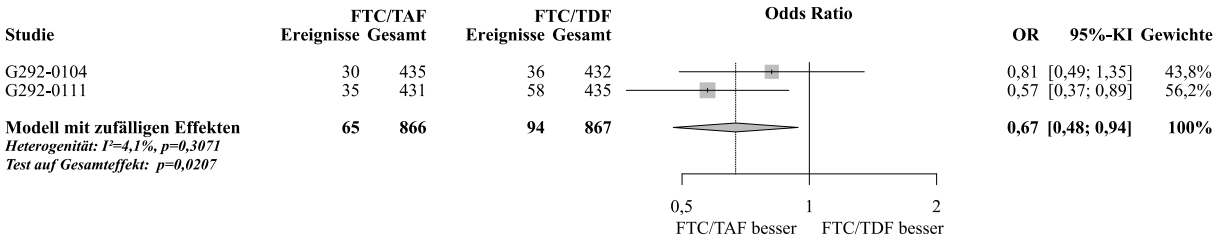


Abbildung 96: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

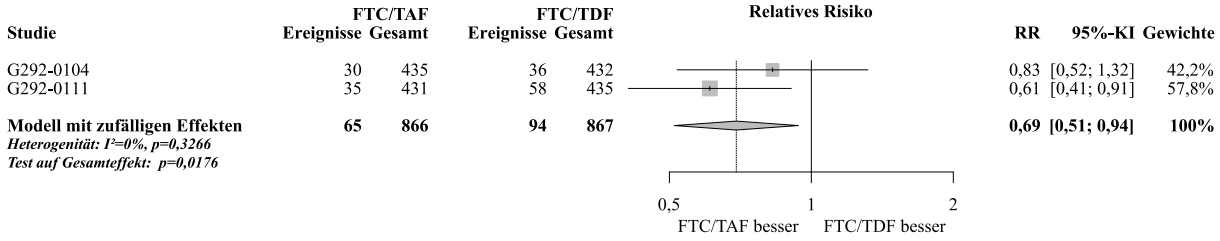


Abbildung 97: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

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 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 97).

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)

Woche 48

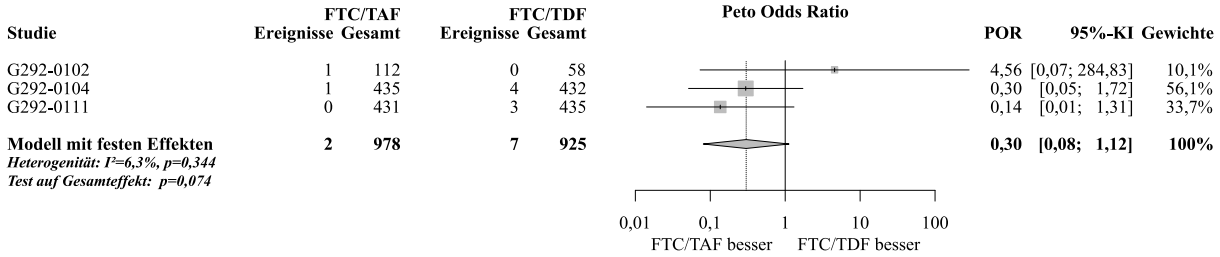


Abbildung 98: Meta-Analyse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

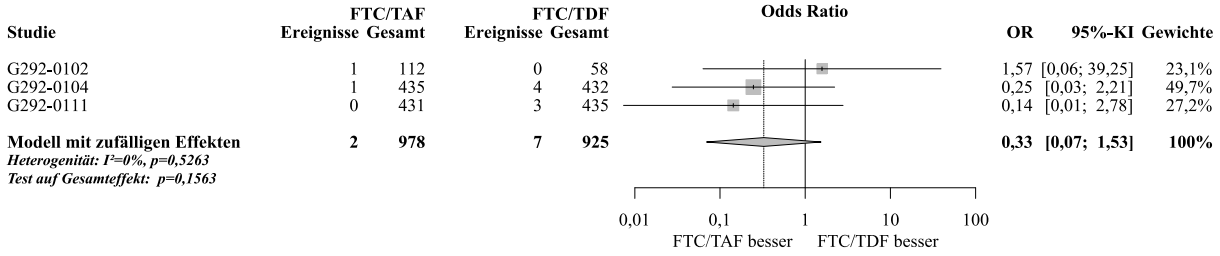


Abbildung 99: Meta-Analyse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

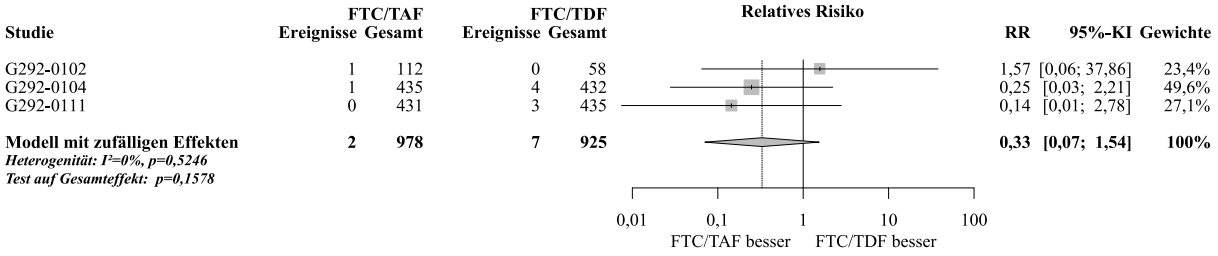


Abbildung 100: Meta-Analyse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,3440; 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 99) bzw. RR (siehe Abbildung 100).

Woche 96

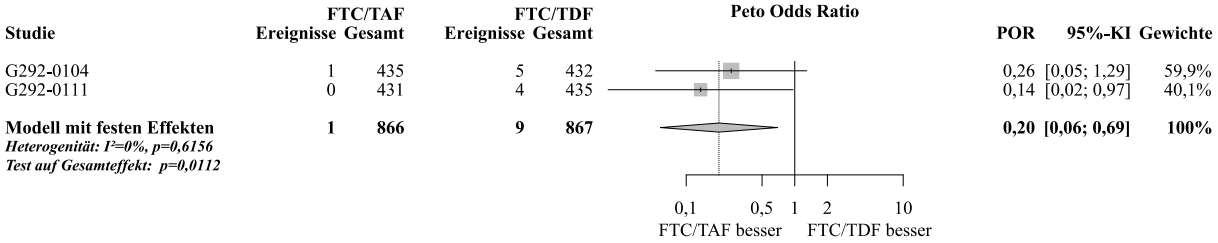


Abbildung 101: Meta-Analyse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

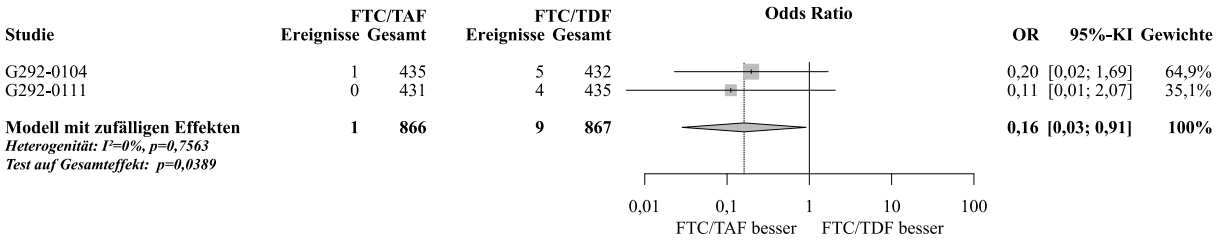


Abbildung 102: Meta-Analyse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

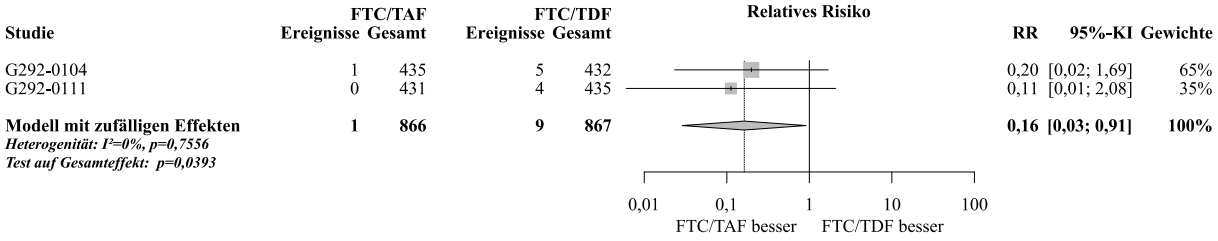


Abbildung 103: Meta-Analyse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

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 zugunsten von FTC/TAF (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 102) bzw. RR (siehe Abbildung 103).

Veränderung $eGFR_{CG}$

Woche 48

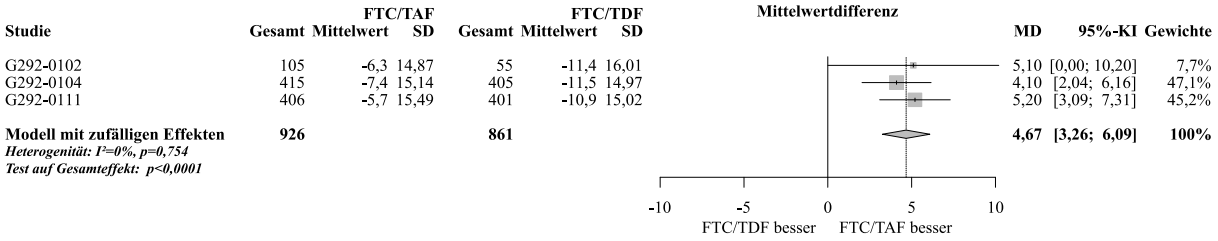


Abbildung 104: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$ aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung $eGFR_{CG}$** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,7540; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 4,67 [3,26; 6,09], p<0,0001).

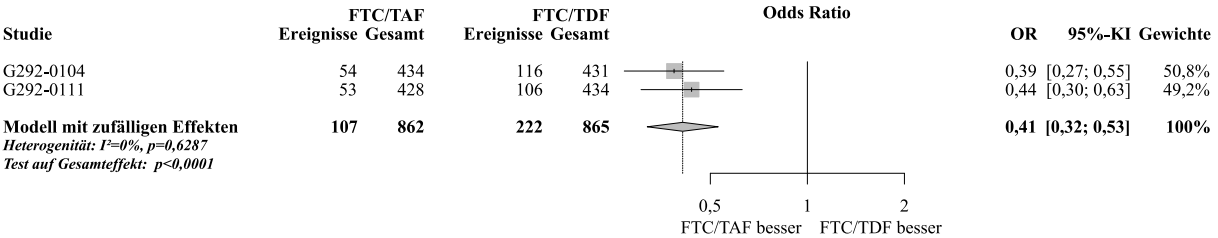


Abbildung 105: Meta-Analyse zu Abnahme $eGFR_{CG}$ ≥25% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

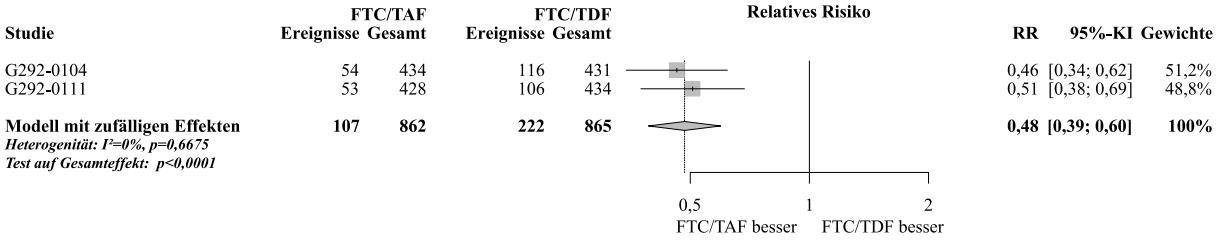


Abbildung 106: Meta-Analyse Abnahme $eGFR_{CG}$ ≥25% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Abnahme $eGFR_{CG}$ ≥25%** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,6287; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,41 [0,32; 0,53], p<0,0001). Ein ähnliches Bild zeigt sich unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 106).

Woche 96

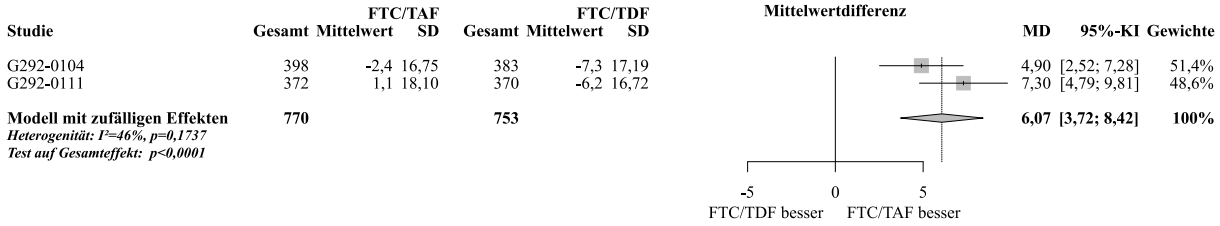


Abbildung 107: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$ aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Zu Woche 96 zeigt sich – bei heterogener Datenlage (p=0,1737; I^2=46%) – ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich **Veränderung $eGFR_{CG}$** zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 6,07 [3,72; 8,42], p<0,0001). Da die beiden Studien in der Meta-Analyse deutlich gleichgerichtete Effekte zeigen, kann der Gesamtschätzer – trotz statistisch signifikanter Heterogenität – zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden [24].

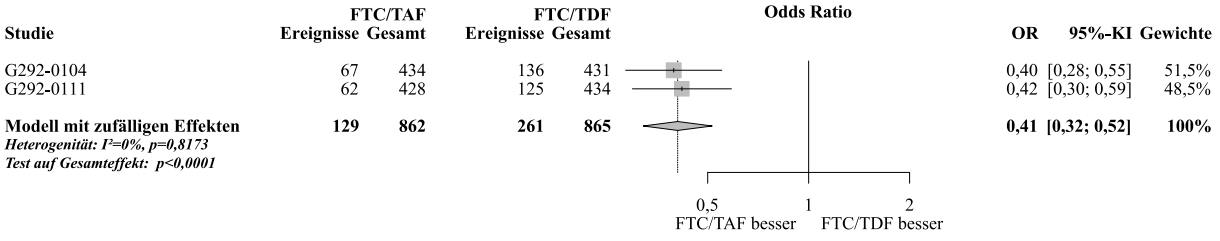


Abbildung 108: Meta-Analyse zu Abnahme $eGFR_{CG}$ ≥25% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

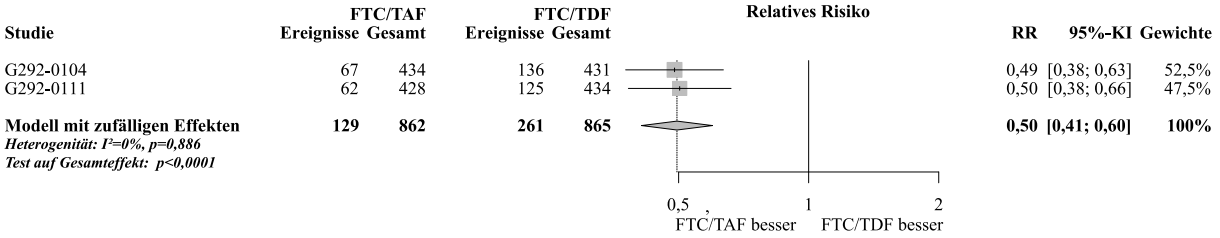


Abbildung 109: Meta-Analyse zu Abnahme $eGFR_{CG}$ ≥25% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Abnahme $eGFR_{CG}$ ≥25%** zeigt zu Woche 96 – bei homogener Datenlage (p=0,8173; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,41 [0,32; 0,52], p<0,0001). Ein ähnliches Bild zeigt sich unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 109).

Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$

Woche 48

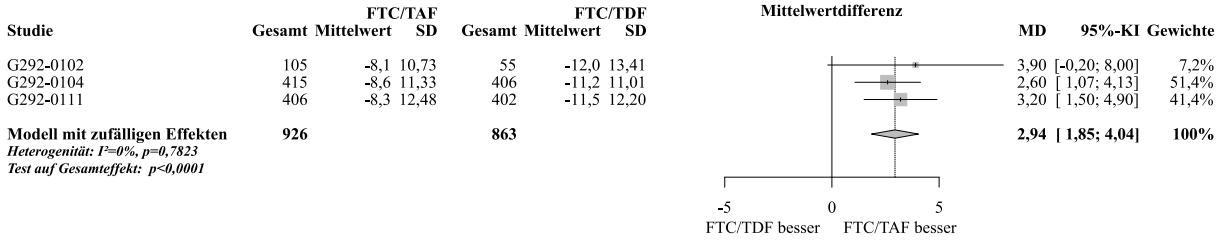


Abbildung 110: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,7823; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 2,94 [1,85; 4,04], p<0,0001).

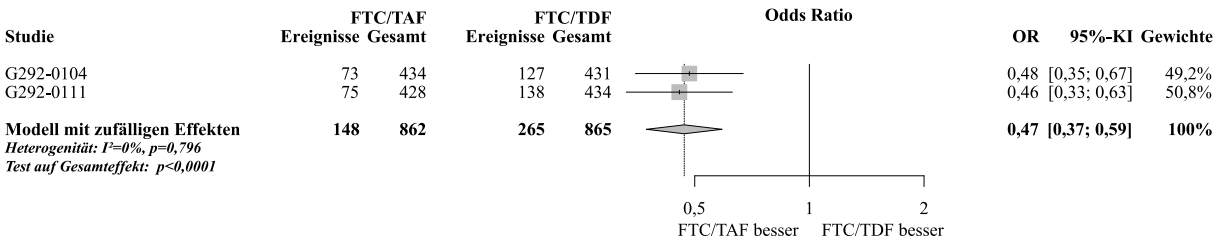


Abbildung 111: Meta-Analyse Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

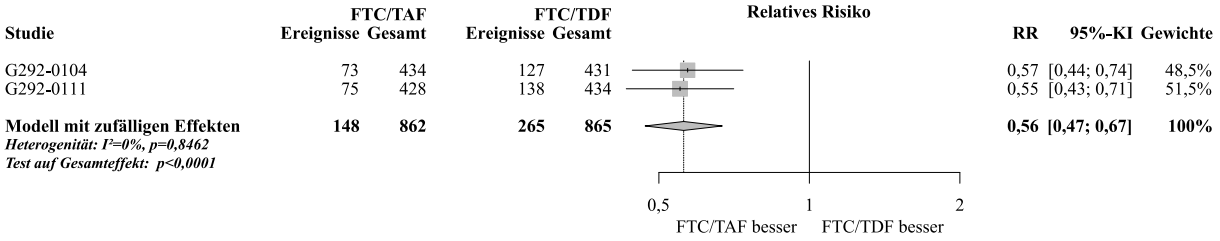


Abbildung 112: Meta-Analyse zu Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25%** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,7960; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,47 [0,37; 0,59], p<0,0001). Ein ähnliches Bild zeigt sich unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 112).

Woche 96

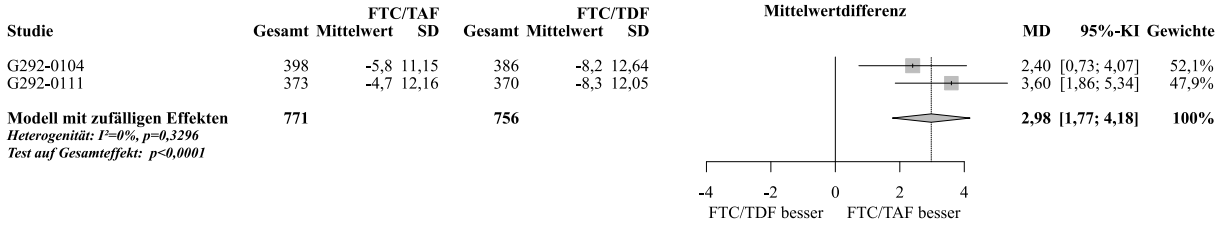


Abbildung 113: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Zu Woche 96 zeigt sich – bei homogener Datenlage (p=0,3296; I^2=0%) – ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich der **Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$** zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 2,98 [1,77; 4,18], p<0,0001).

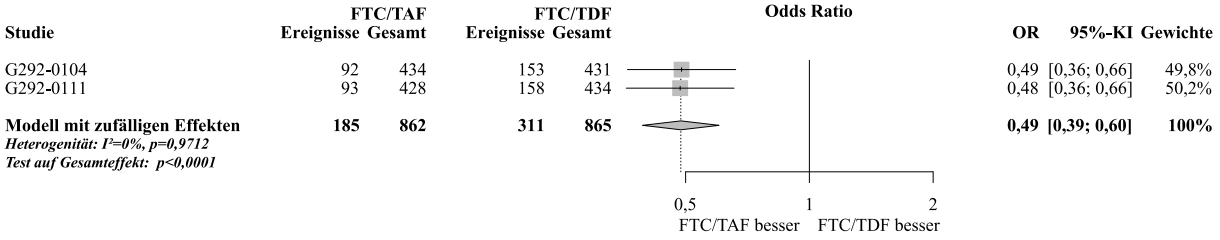


Abbildung 114: Meta-Analyse zu Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

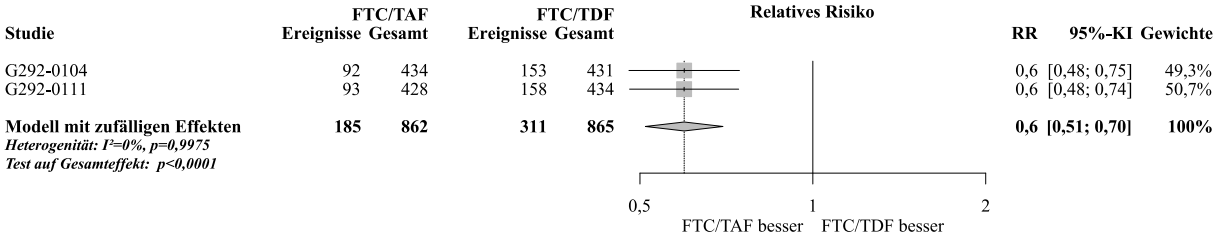


Abbildung 115: Meta-Analyse zu Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25%** zeigt zu Woche 96 – bei homogener Datenlage (p=0,9712; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,49 [0,39; 0,60], p<0,0001). Ein ähnliches Bild zeigt sich unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 115).

Veränderung UACR

Woche 48

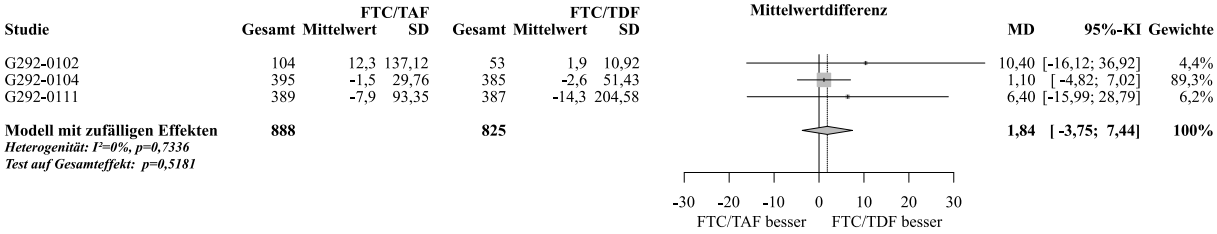


Abbildung 116: Meta-Analyse zu Veränderung UACR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung UACR** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,7336; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 1,84 [-3,75; 7,44], p=0,5181).

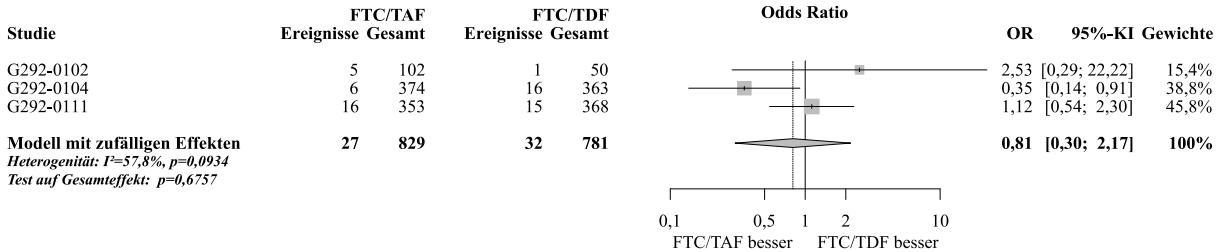


Abbildung 117: Meta-Analyse zu Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

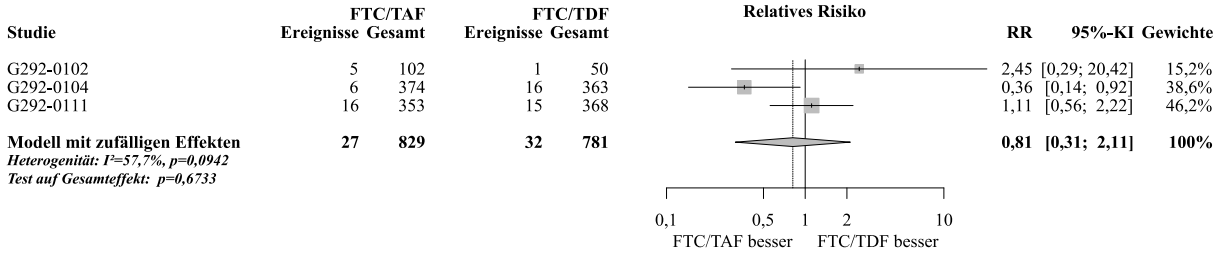


Abbildung 118: Meta-Analyse zu Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g)** zeigt zu Woche 48 – bei heterogener Datenlage (p=0,0934; I^2=57,8%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,81 [0,30; 2,17], p=0,6757). Ein ähnliches Bild zeigt sich unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 118). Schließt man Studie G292-0102 aus der Meta-Analyse aus, erhöht sich die Heterogenität noch weiter (p=0,0580; I^2=72,2%).

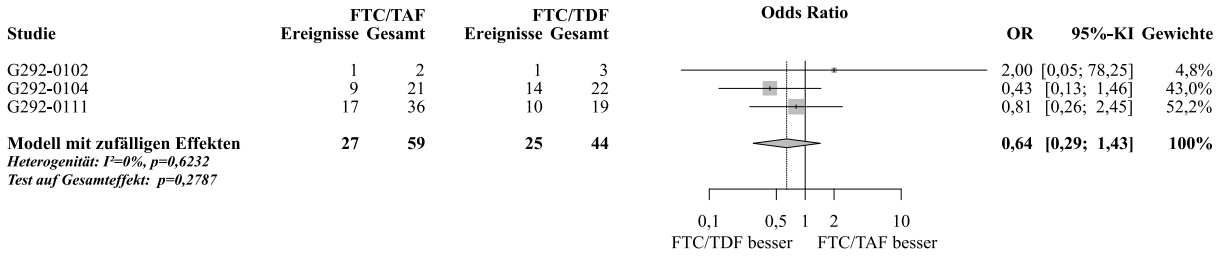


Abbildung 119: Meta-Analyse zu Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

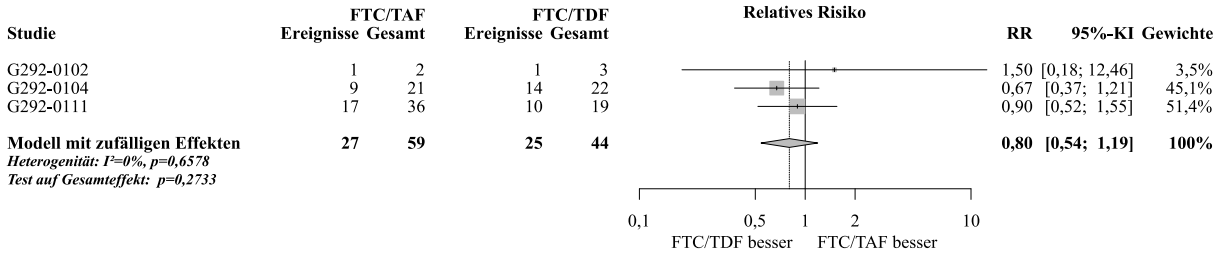


Abbildung 120: Meta-Analyse zu Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,6232; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,64 [0,29; 1,43], p=0,2787). Ein ähnliches Bild zeigt sich unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 120).

Woche 96

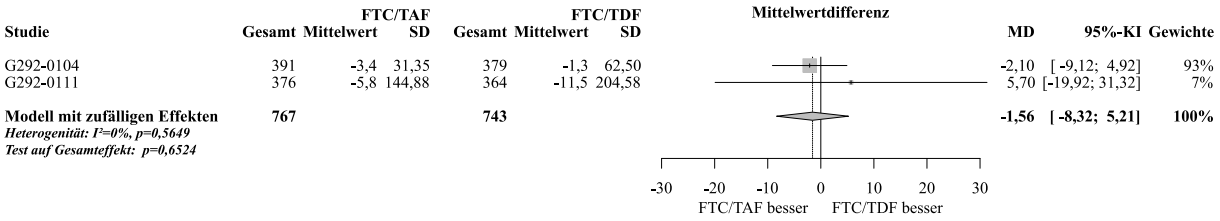


Abbildung 121: Meta-Analyse zu Veränderung UACR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Zu Woche 96 zeigt sich – bei homogener Datenlage (p=0,5649; I^2=0%) – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich **Veränderung UACR** (MD [95%-KI]: -1,56 [-8,32; 5,21], p=0,6524).

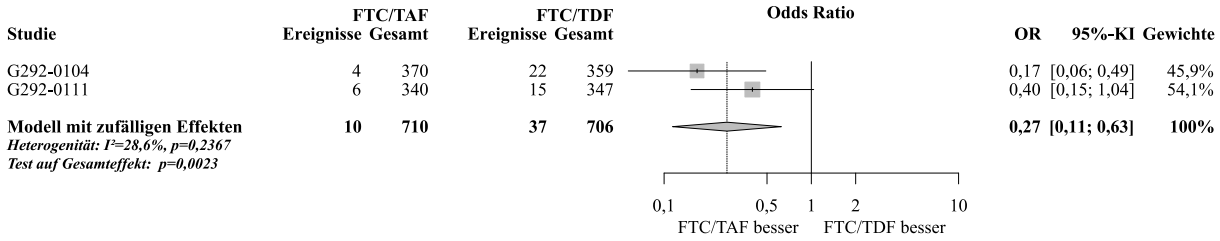


Abbildung 122: Meta-Analyse zu Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96 , antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

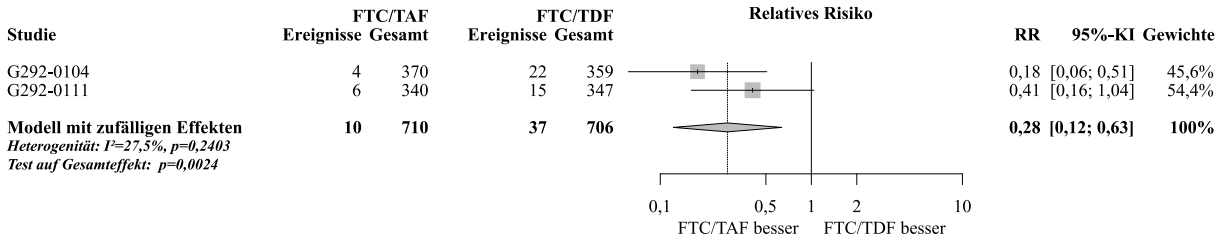


Abbildung 123: Meta-Analyse zu Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g)** zeigt zu Woche 96 – bei homogener Datenlage (p=0,2367; I^2=28,6%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,27 [0,11; 0,63], p=0,0023). Ein ähnliches Bild zeigt sich unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 123).

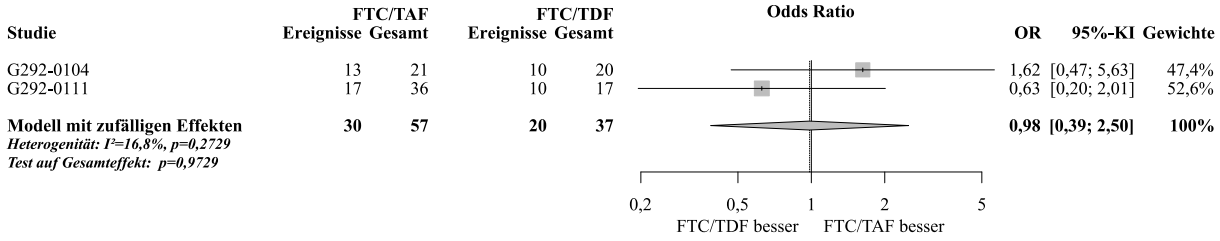


Abbildung 124: Meta-Analyse zu Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

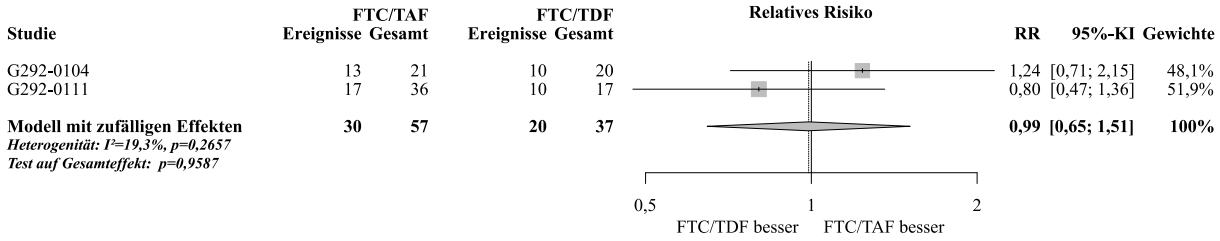


Abbildung 125: Meta-Analyse zu Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g)** zeigt zu Woche 96 – bei homogener Datenlage (p=0,2729; I^2=16,8%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,98 [0,39; 2,50], p=0,9729). Ein ähnliches Bild zeigt sich unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 125).

Veränderung UPCR

Woche 48

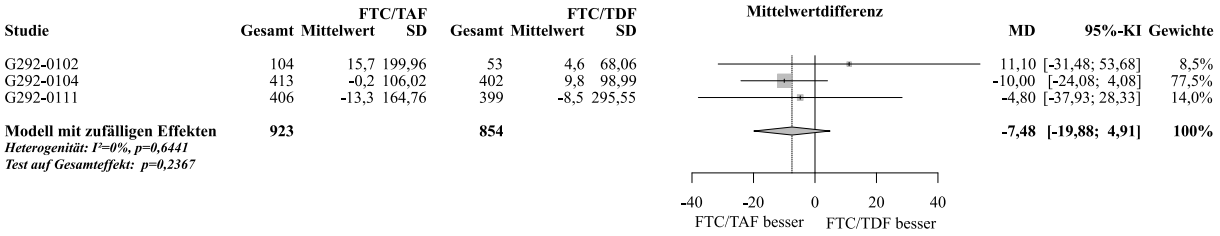


Abbildung 126: Meta-Analyse zu Veränderung UPCR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung UPCR** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,6441; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -7,48 [-19,88; 4,91], p=0,2367).

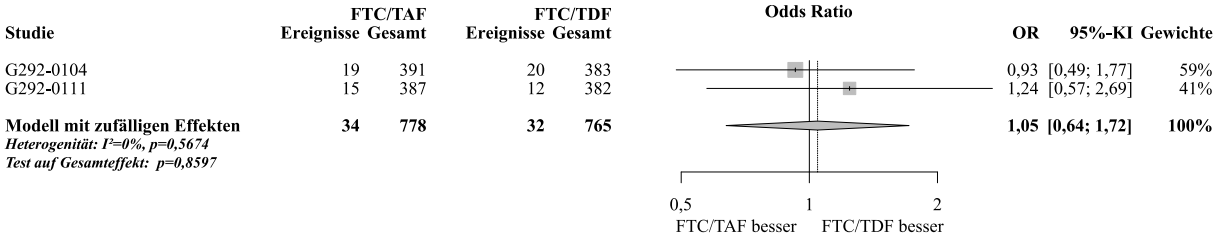


Abbildung 127: Meta-Analyse zu Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

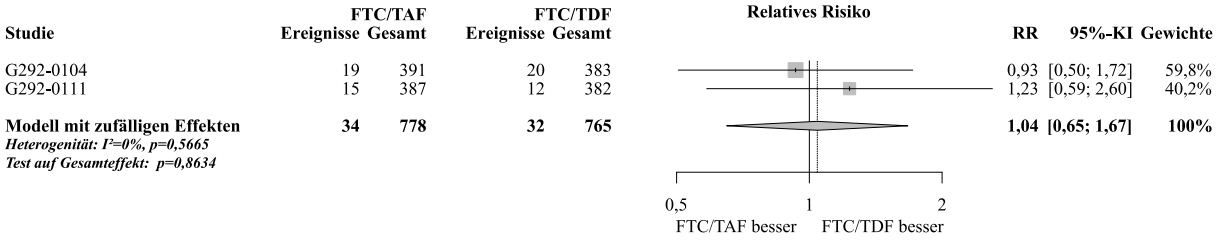


Abbildung 128: Meta-Analyse zu Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,5674; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,05 [0,64; 1,72], p=0,8597). Ein ähnliches Bild zeigt sich unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 128).

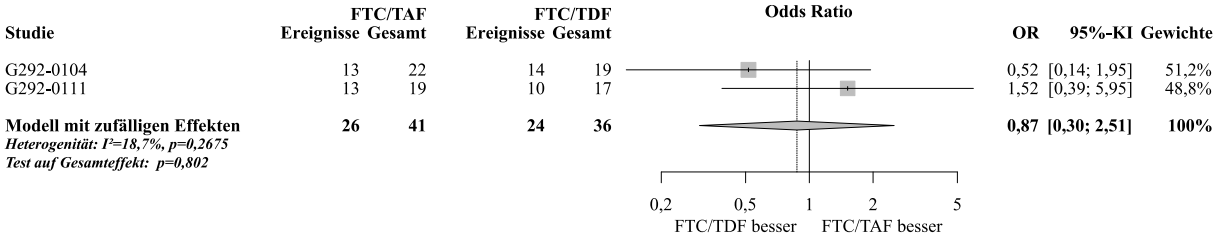


Abbildung 129: Meta-Analyse zu Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

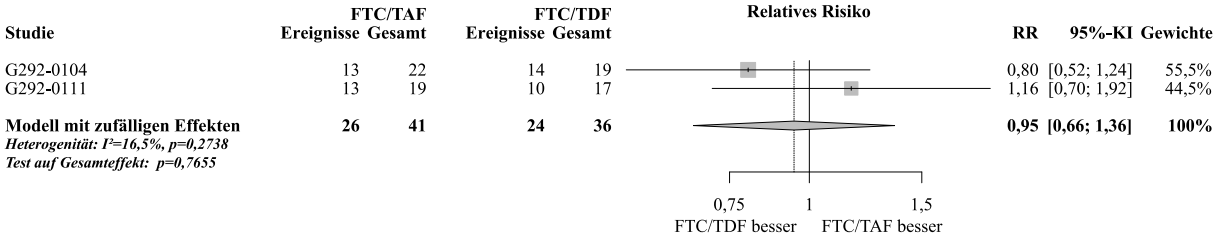


Abbildung 130: Meta-Analyse zu Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,2675; I^2=18,7%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,87 [0,30; 2,51], p=0,8020). Ein ähnliches Bild zeigt sich unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 130).

Woche 96

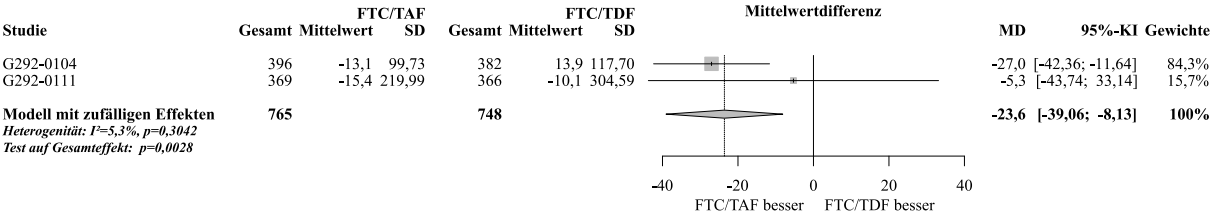


Abbildung 131: Meta-Analyse zu Veränderung UPCR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Zu Woche 96 zeigt sich hinsichtlich **Veränderung UPCR** – bei homogener Datenlage (p=0,3042; I^2=5,3%) – ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -23,60 [-39,06; -8,13], p=0,0028).

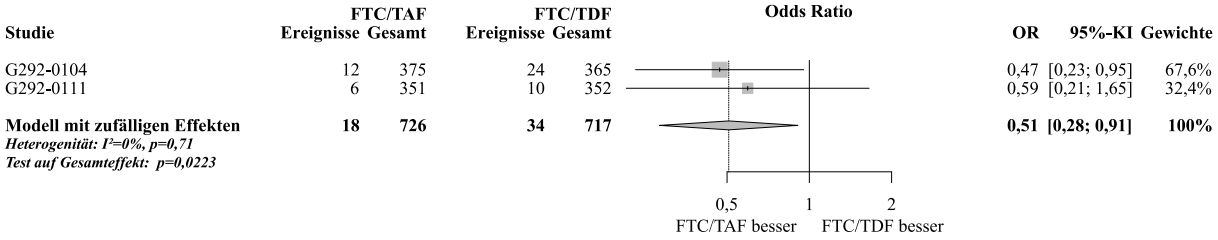


Abbildung 132: Meta-Analyse zu Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

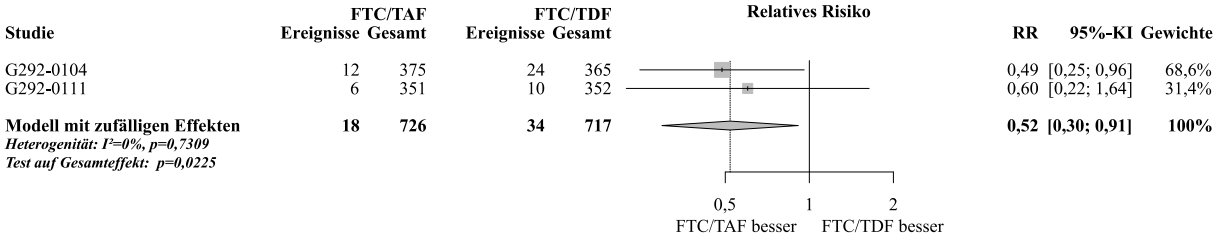


Abbildung 133: Meta-Analyse zu Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g)** zeigt zu Woche 96 – bei homogener Datenlage (p=0,7100; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,51 [0,28; 0,91], p=0,0223). Ein ähnliches Bild zeigt sich unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 133).

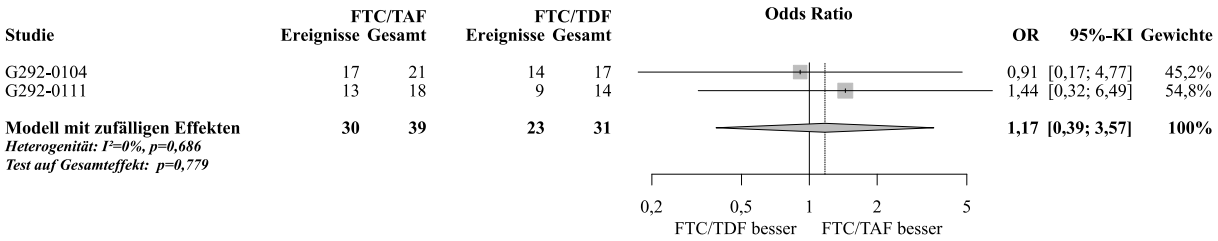


Abbildung 134: Meta-Analyse zu Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

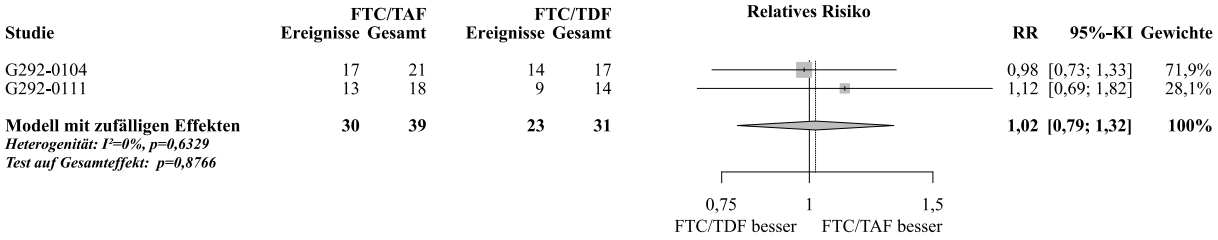


Abbildung 135: Meta-Analyse zu Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g)** zeigt zu Woche 96 – bei homogener Datenlage (p=0,6860; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,17 [0,39; 3,57], p=0,7790). Ein ähnliches Bild zeigt sich unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 135).

Veränderung U-RBP:CR

Woche 48

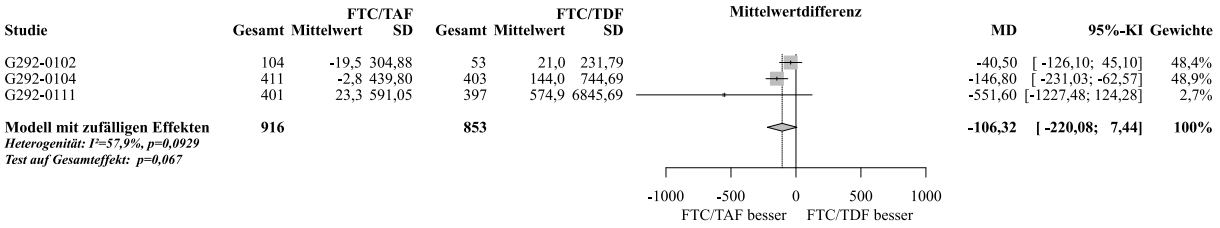


Abbildung 136: Meta-Analyse zu Veränderung U-RBP:CR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung U-RBP:CR** zeigt zu Woche 48 – bei heterogener Datenlage (p=0,0929; I^2=57,9%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -106,32 [-220,08; 7,44], p=0,0670).

Da hier vor allem die Ergebnisse der beiden großen Phase III-Studien heterogene Ergebnisse zeigen, wird auf die Analyse unter Ausschluss der Studie G292-0102 aus der Meta-Analyse verzichtet. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Woche 96

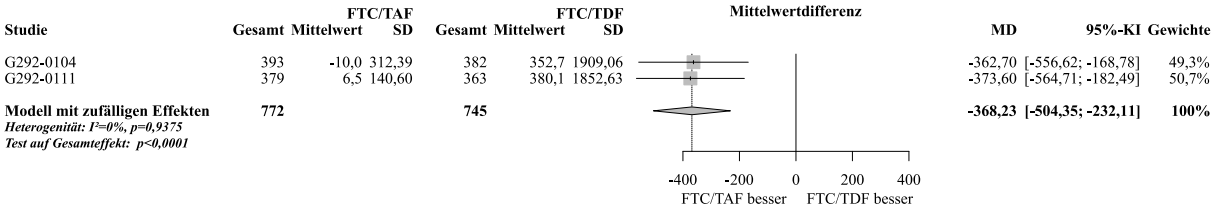


Abbildung 137: Meta-Analyse zu Veränderung U-RBP:CR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Zu Woche 96 zeigt sich hinsichtlich **Veränderung U-RBP:CR** – bei homogener Datenlage (p=0,9375; I^2=0%) – ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -368,23 [-504,35; -232,11], p<0,0001).

Veränderung U-B2M:CR

Woche 48

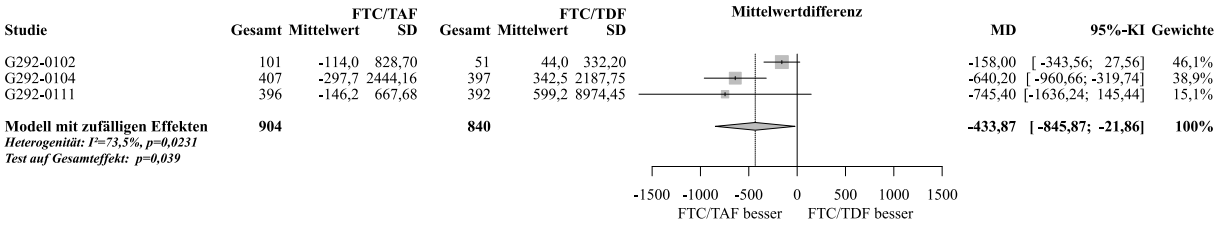


Abbildung 138: Meta-Analyse zu Veränderung U-B2M:CR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung U-B2M:CR** zeigt zu Woche 48 – bei heterogener Datenlage (p=0,0231; I^2=73,5%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -433,87 [-845,87; -21,86], p=0,0390).

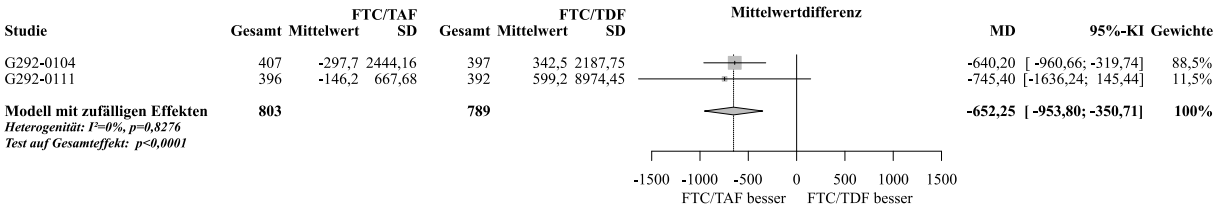


Abbildung 139: Meta-Analyse zu Veränderung U-B2M:CR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, unter Ausschluss der Studie G292-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Schließt man Studie G292-0102 aus der Meta-Analyse aus, zeigt sich – bei nun homogener Datenlage (p=0,8276; I^2=0%) – ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -652,25 [-953,80; -350,71], p<0,0001).

Woche 96

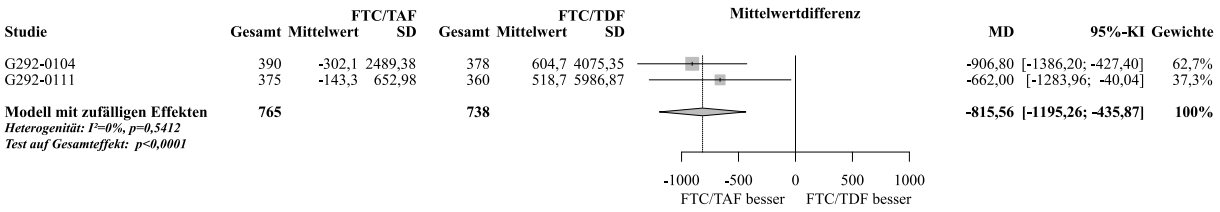


Abbildung 140: Meta-Analyse zu Veränderung U-B2M:CR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Zu Woche 96 zeigt sich hinsichtlich **Veränderung U-B2M:CR** – bei homogener Datenlage (p=0,5412; I^2=0%) – ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -815,56 [-1.195,26; -435,87], p<0,0001).

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.

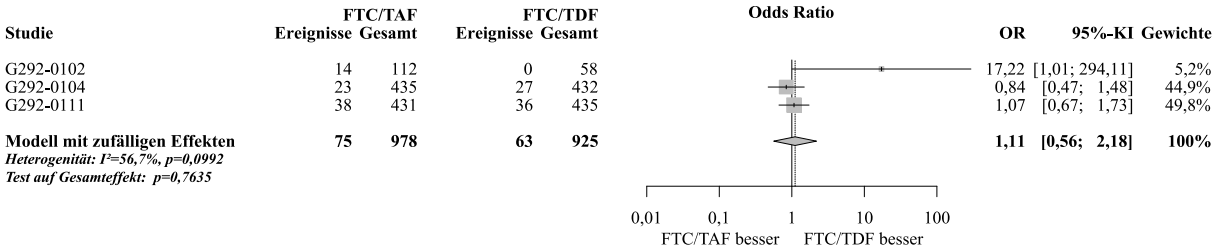


Abbildung 141: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

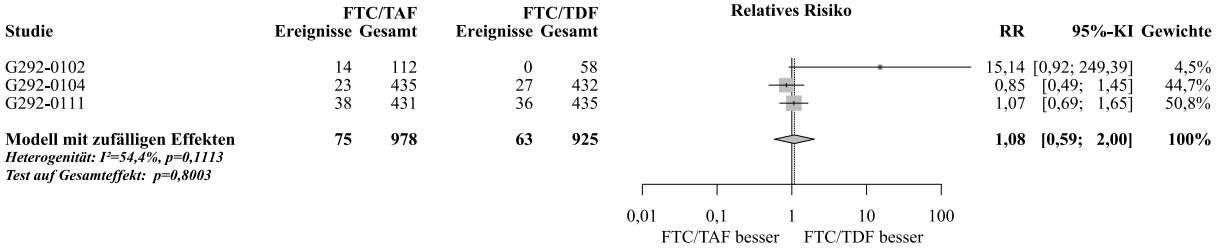


Abbildung 142: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

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 142).

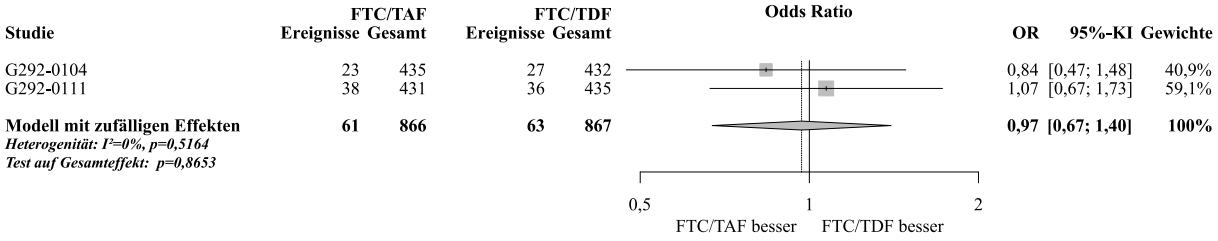


Abbildung 143: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, unter Ausschluss der Studie G292-0102, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Heterogenität scheint augenscheinlich durch die Studie G292-0102 getrieben zu sein, in der nicht nur unüblich viele Ereignisse im 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 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 143), 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).

Woche 96

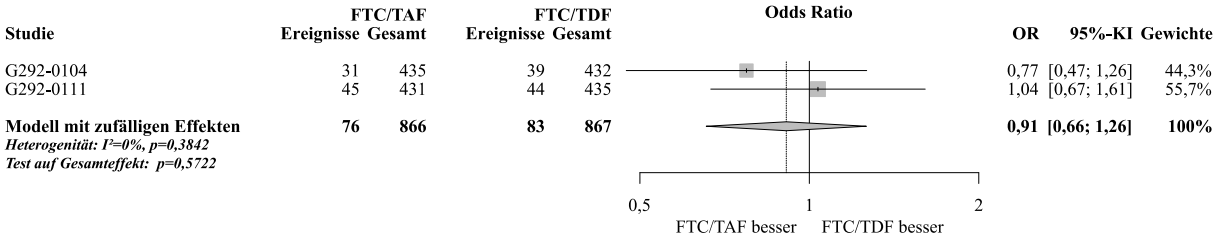


Abbildung 144: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

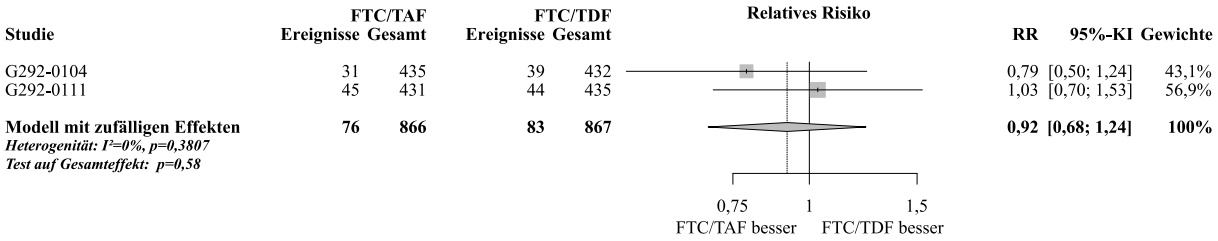


Abbildung 145: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

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 145).

Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Woche 48

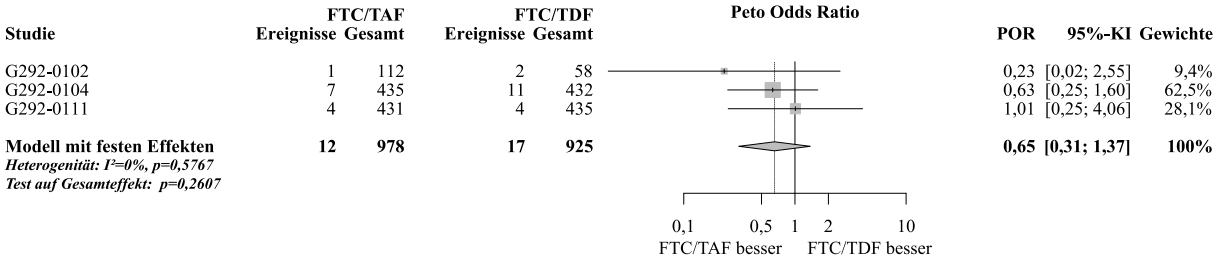


Abbildung 146: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

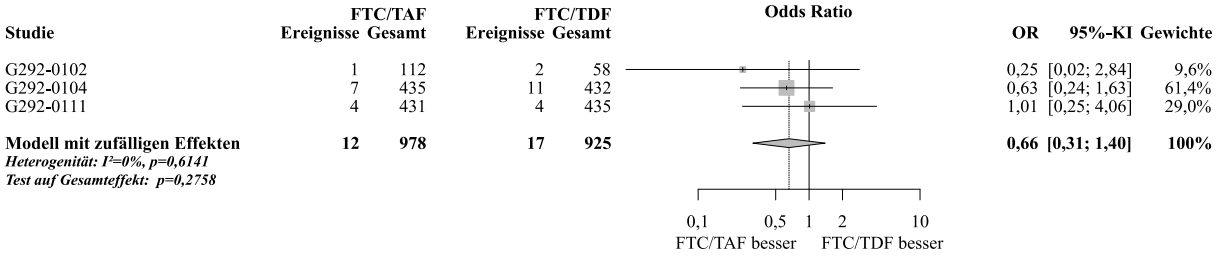


Abbildung 147: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

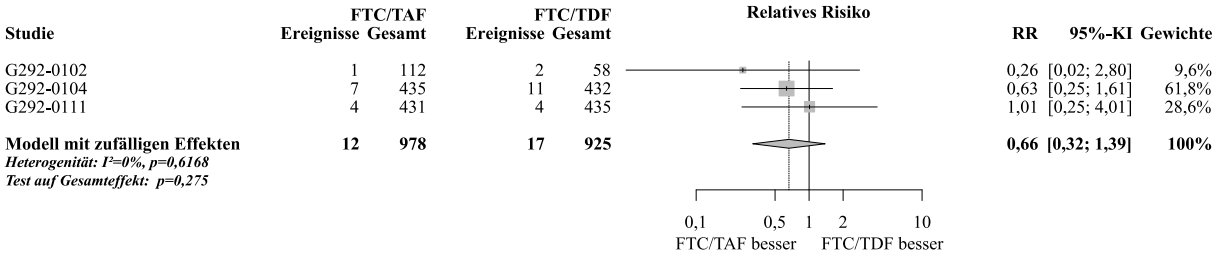


Abbildung 148: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)** 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 147) bzw. RR (siehe Abbildung 148).

Woche 96

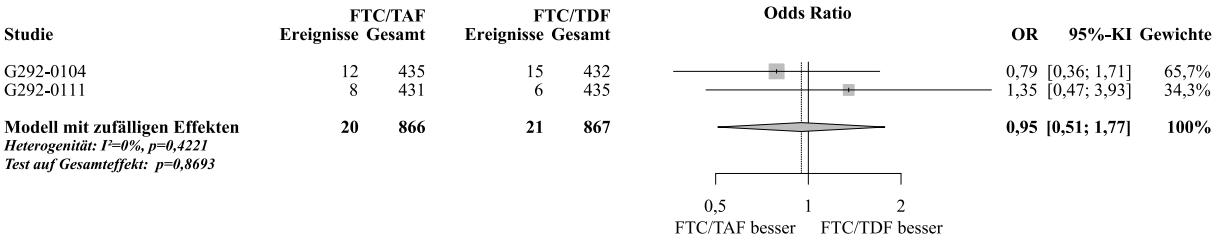


Abbildung 149: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

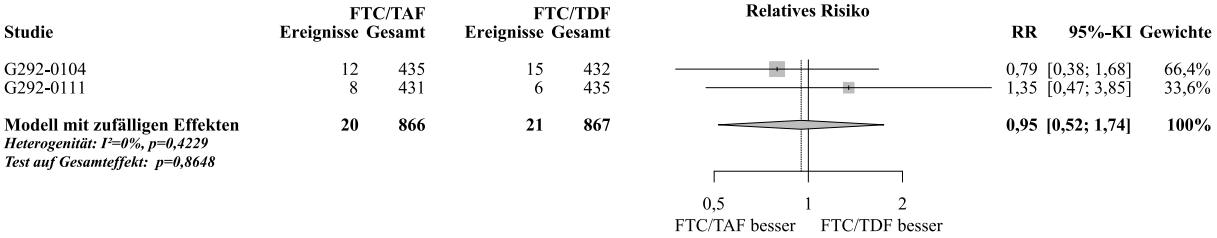


Abbildung 150: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)** 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 150).

Osteoporose (PT)

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.

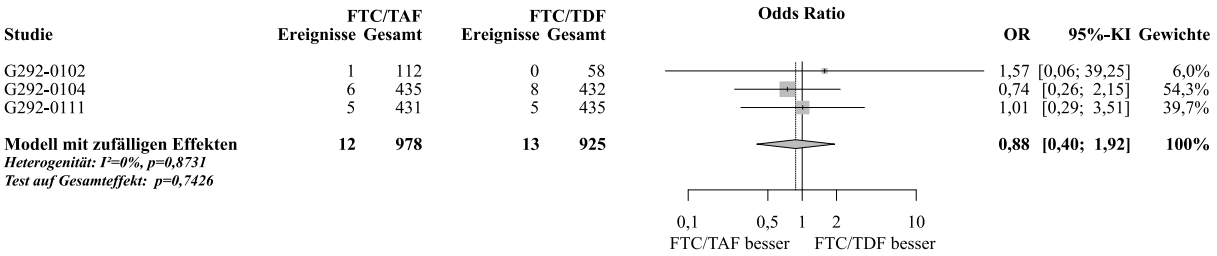


Abbildung 151: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

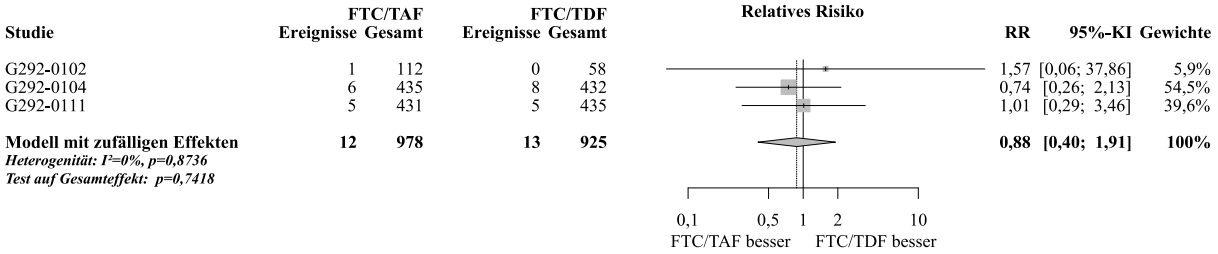


Abbildung 152: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Osteoporose (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,8731; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,88 [0,40; 1,92], p=0,7426). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 152).

Woche 96

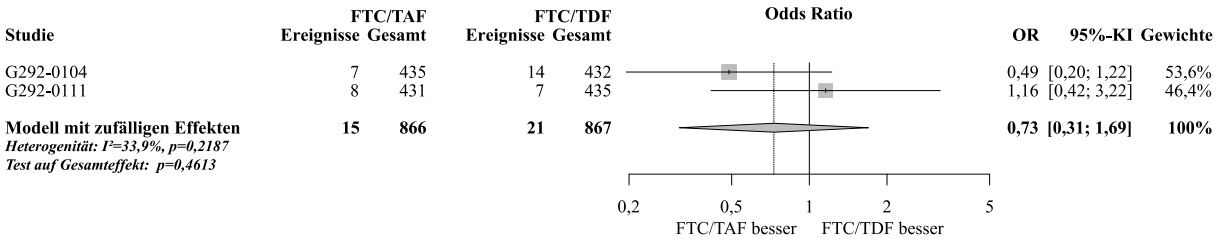


Abbildung 153: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

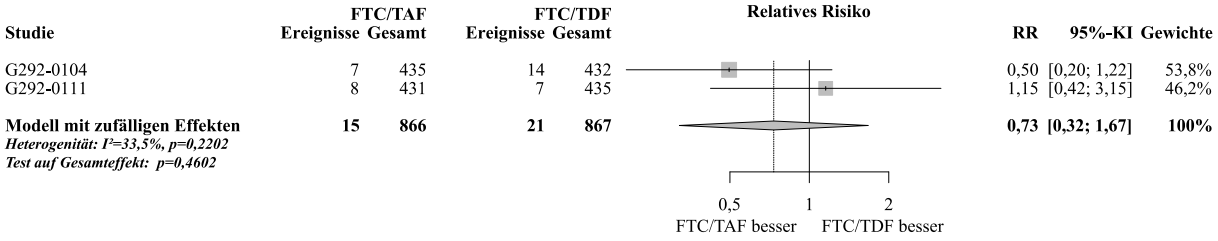


Abbildung 154: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Osteoporose (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2187; I^2=33,9%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,73 [0,31; 1,69], p=0,4613). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 154).

Osteopenie (PT)

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.

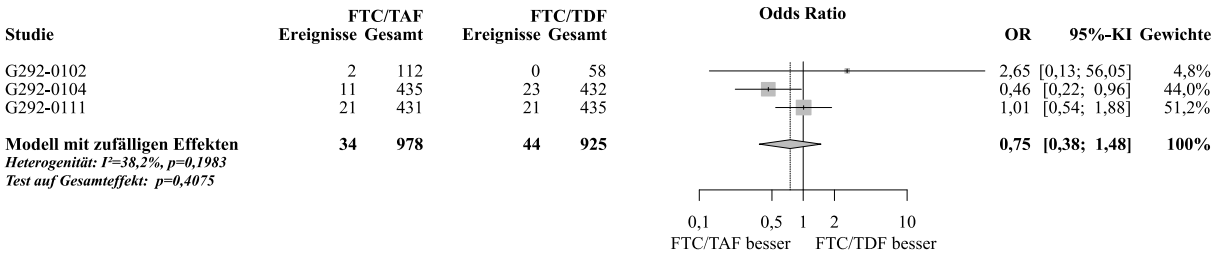


Abbildung 155: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

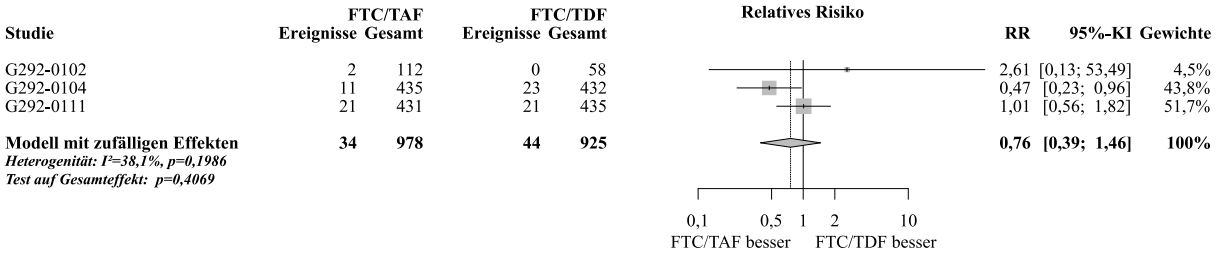


Abbildung 156: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Osteopenie (PT)** zeigt – bei heterogener Datenlage (p=0,1983; I^2=38,2%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,75 [0,38; 1,48], p=0,4075). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 156). 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. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Woche 96

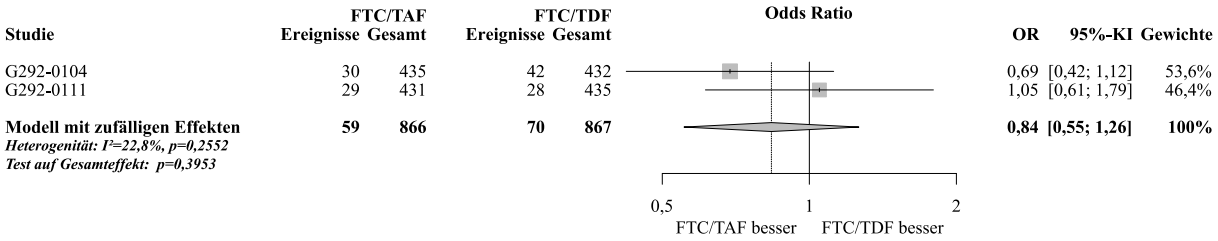


Abbildung 157: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

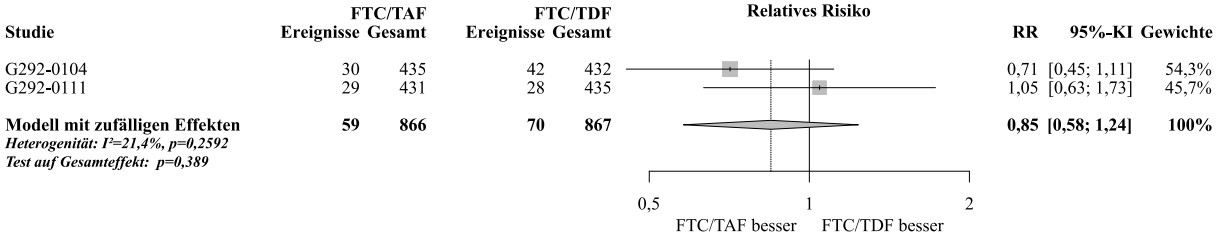


Abbildung 158: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Osteopenie (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2552; I^2=22,8%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,84 [0,55; 1,26], p=0,3953). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 158).

Knochendichte in der Hüfte

Woche 48

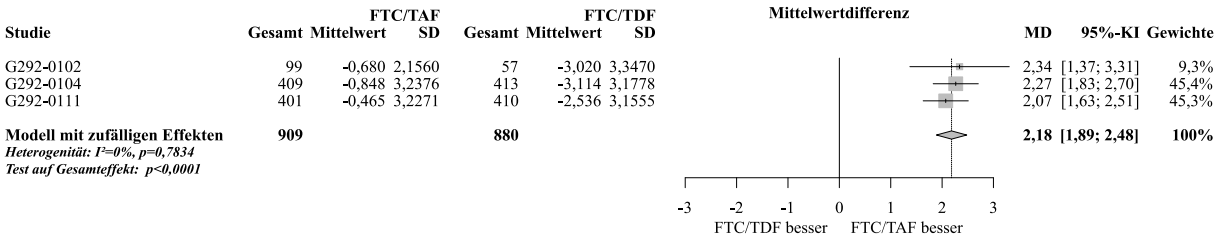


Abbildung 159: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (LOCF-Imputation, MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

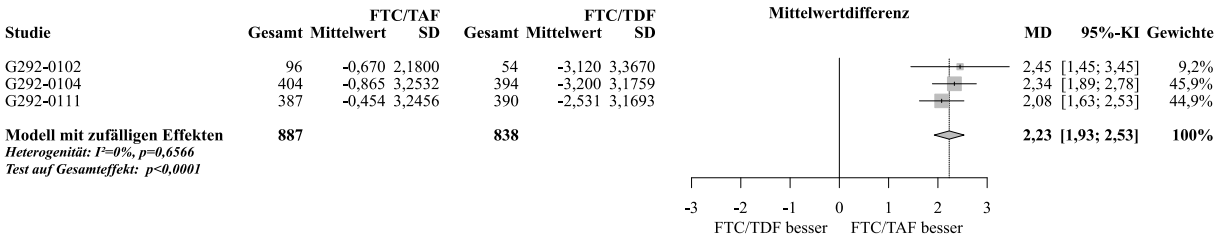


Abbildung 160: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte** mittels LOCF-Imputation zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,7834; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 2,18 [1,89; 2,48], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,69 [0,60; 0,79]). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die Observed-Auswertung (SMD [95%-KI]: 0,71 [0,60; 0,81]). Die statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von FTC/TAF sind klinisch relevant.

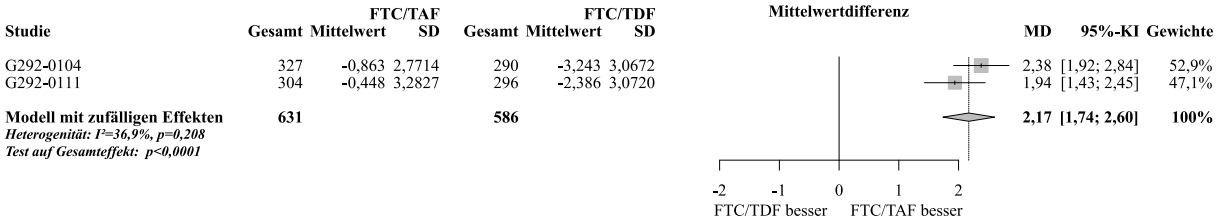


Abbildung 161: Meta-Analyse zu der Prozentualen Veränderung Knochendichte in der Hüfte (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben, zeigt sich – bei homogener Datenlage (p=0,2080; I^2=36,9%) - ebenfalls ein statistisch signifikanter (MD [95%-KI]: 2,17 [1,74; 2,60], p<0,0001) und klinisch relevanter (SMD [95%-KI]: 0,71 [0,51; 0,91]) Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

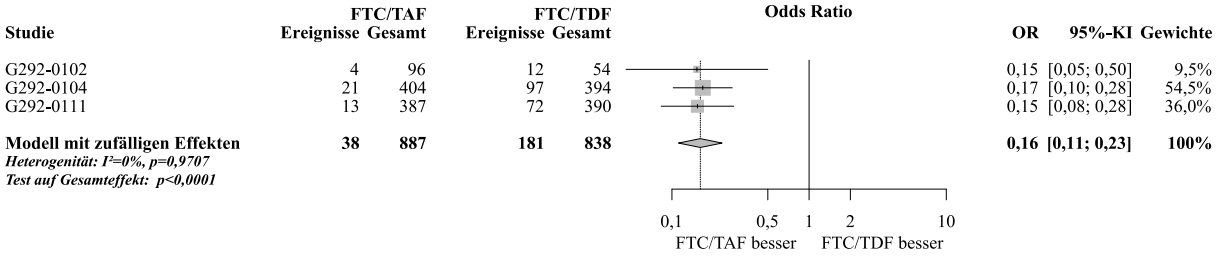


Abbildung 162: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

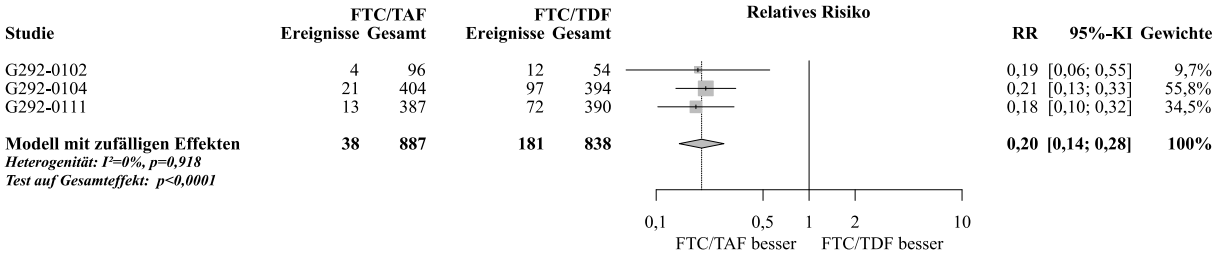


Abbildung 163: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5%** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,9707; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,16 [0,11; 0,23], p<0,0001). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für das RR (siehe Abbildung 163).

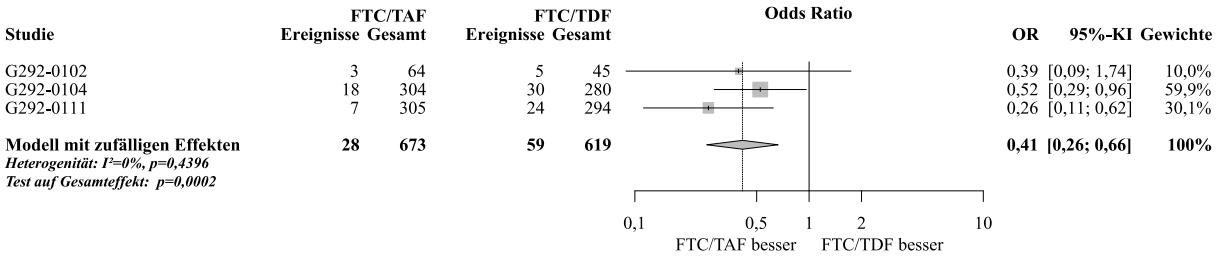


Abbildung 164: Meta-Analyse zu Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

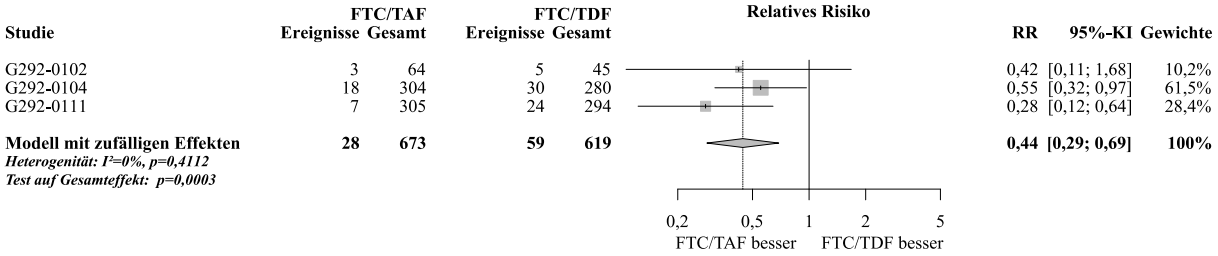


Abbildung 165: Meta-Analyse zu Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,4396; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,41 [0,26; 0,66], p=0,0002). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für das RR (siehe Abbildung 165).

Woche 96

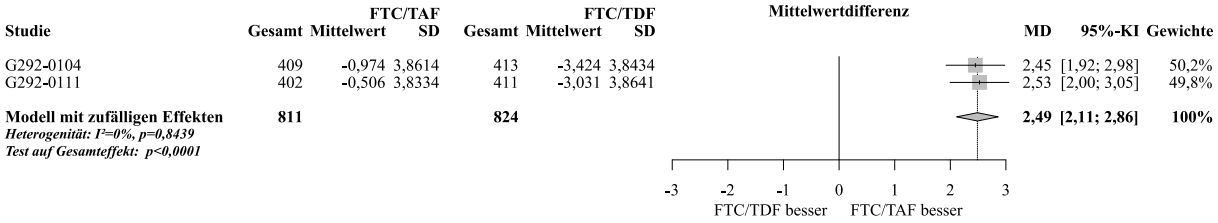


Abbildung 166: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (LOCF-Imputation, MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

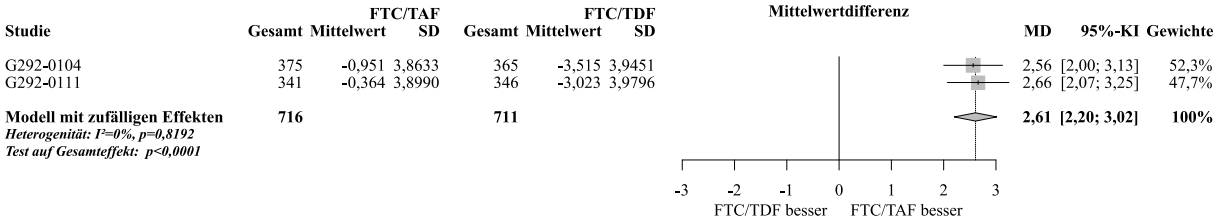


Abbildung 167: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte** mittels LOCF-Imputation zeigt zu Woche 96 – bei homogener Datenlage (p=0,8439; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 2,49 [2,11; 2,86], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,65 [0,55; 0,74]). Ähnliche

Ergebnisse zeigen sich für die Observed-Auswertung (SMD [95%-KI]: 0,66 [0,56; 0,77]). Die zugunsten von FTC/TAF statistisch signifikanten Unterschiede sind klinisch relevant.

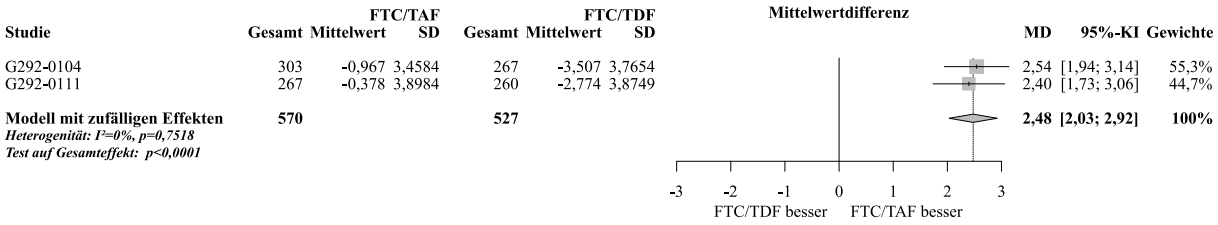


Abbildung 168: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben, zeigt sich – bei homogener Datenlage (p=0,7518; I^2=0%) - ebenfalls ein statistisch signifikanter (MD [95%-KI]: 2,48 [2,03; 2,92], p<0,0001) und klinisch relevanter (SMD [95%-KI]: 0,66 [0,54; 0,78]) Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

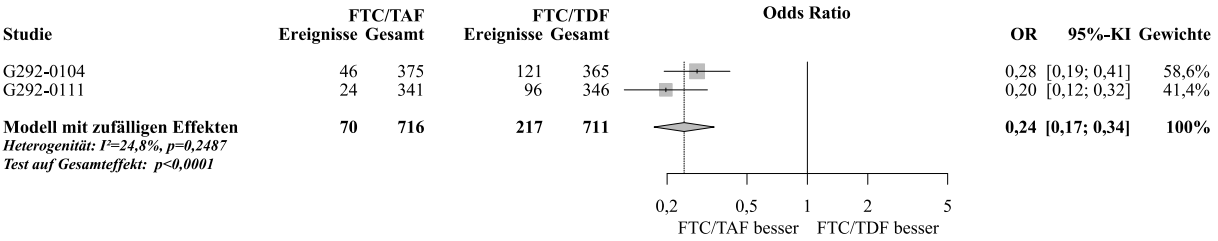


Abbildung 169: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

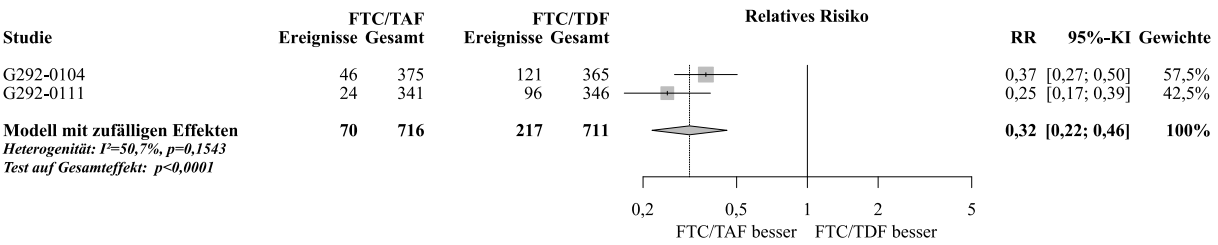


Abbildung 170: Meta-Analyse Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5%** zeigt zu Woche 96 – bei homogener Datenlage (p=0,2487; I^2=24,8%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,24 [0,17; 0,34], p<0,0001). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für das RR (siehe Abbildung 170).

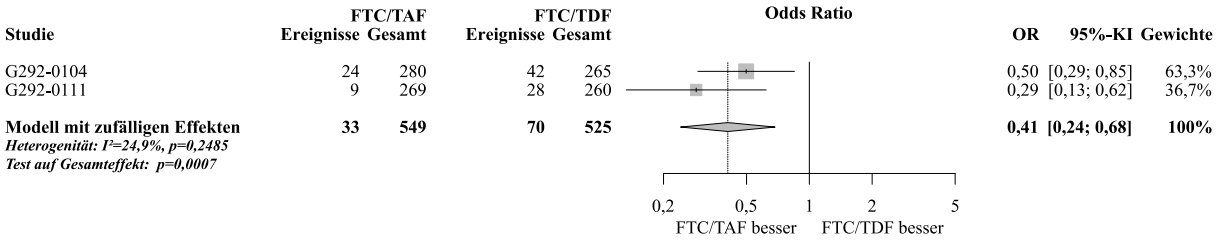


Abbildung 171: Meta-Analyse zu Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

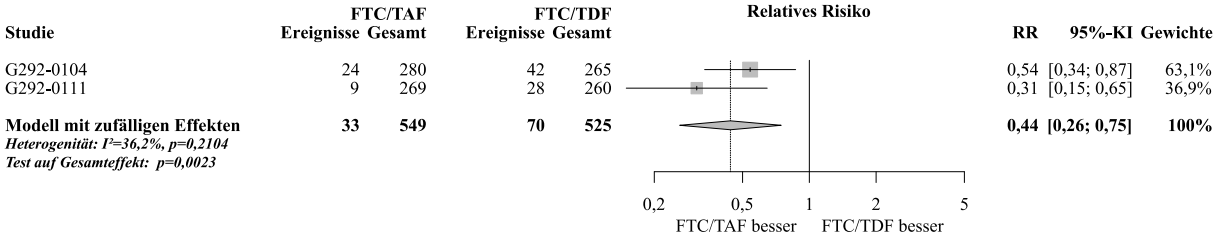


Abbildung 172: Meta-Analyse zu Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose)** zeigt zu Woche 96 – bei homogener Datenlage (p=0,2485; I^2=24,9%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,41 [0,24; 0,68], p=0,0007). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für das RR (siehe Abbildung 172).

Knochendichte in der Wirbelsäule

Woche 48

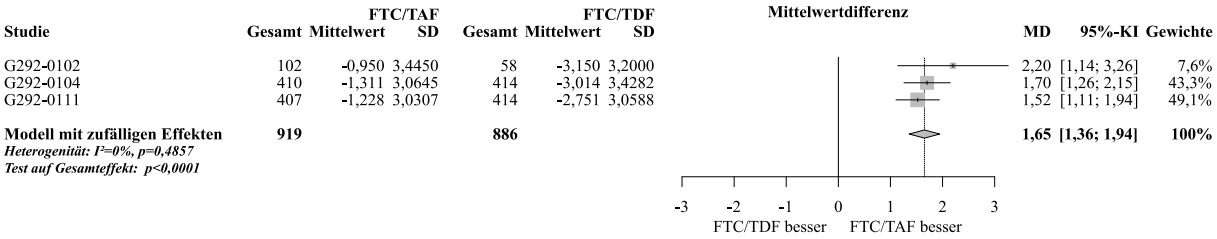


Abbildung 173: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (LOCF-Imputation, MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

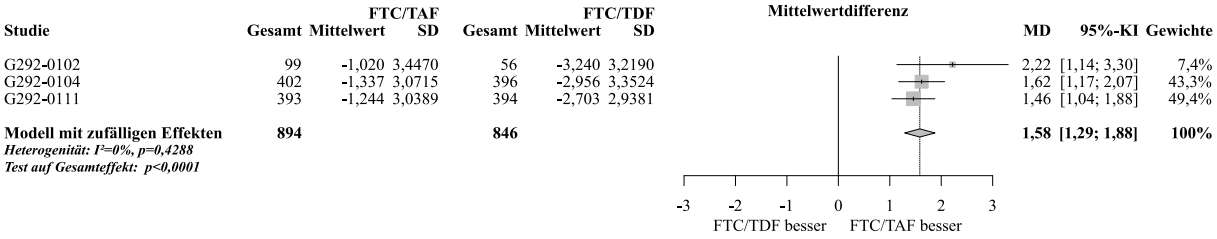


Abbildung 174: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule** mittels LOCF-Imputation zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,4857; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 1,65 [1,36; 1,94], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,52 [0,43; 0,62]). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die Observed-Auswertung (SMD [95%-KI]: 0,51 [0,41; 0,60]). Die statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von FTC/TAF sind klinisch relevant.

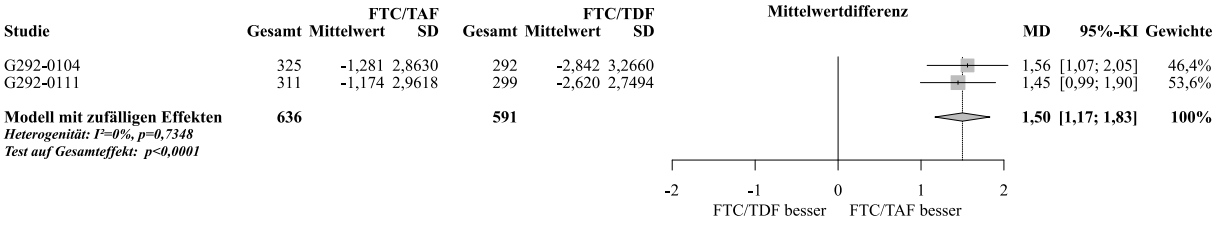


Abbildung 175: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben, zeigt sich – bei homogener Datenlage (p=0,7348; I^2=0%) - ebenfalls ein statistisch signifikanter (MD [95%-KI]: 1,50 [1,17; 1,83], p<0,0001) und klinisch relevanter (SMD [95%-KI]: 0,51 [0,39; 0,62]) Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

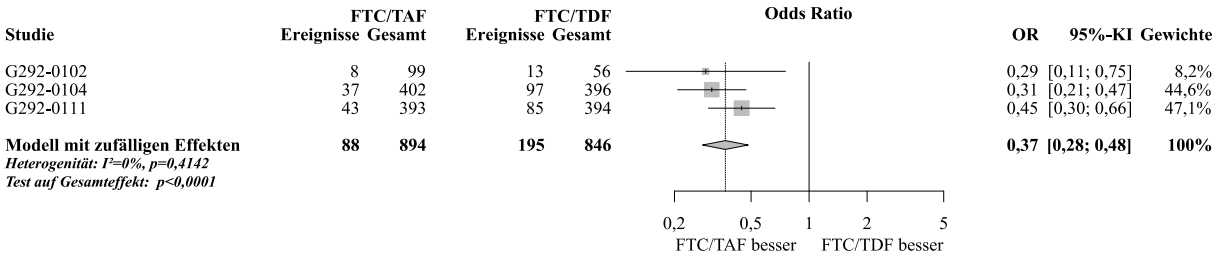


Abbildung 176: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

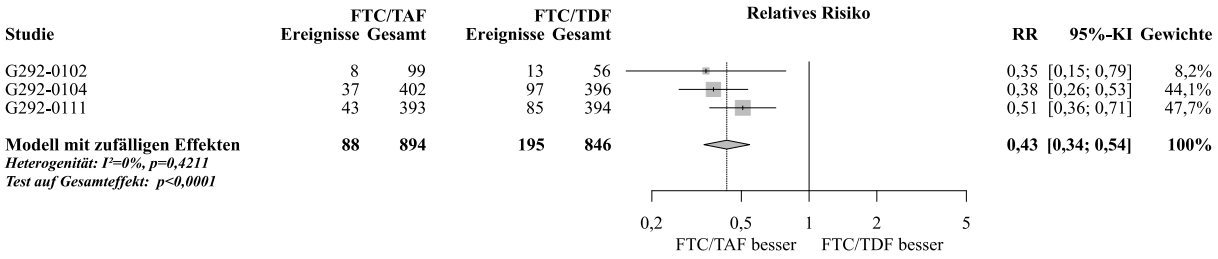


Abbildung 177: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5%** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,4142; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,37 [0,28; 0,48], p<0,0001). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für das RR (siehe Abbildung 177).

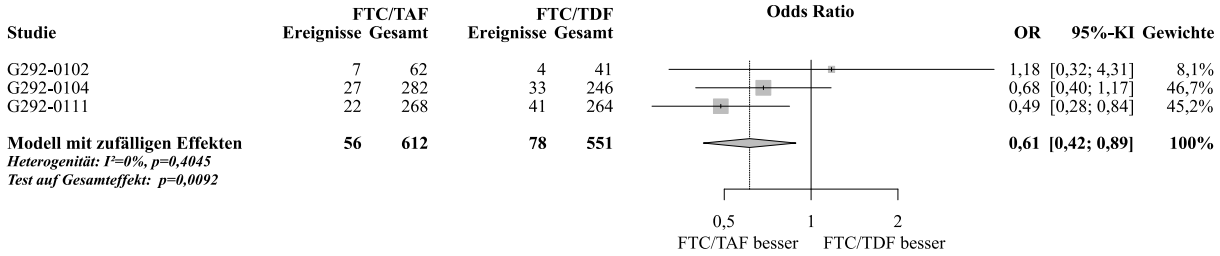


Abbildung 178: Meta-Analyse zu Verschlechterung der Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

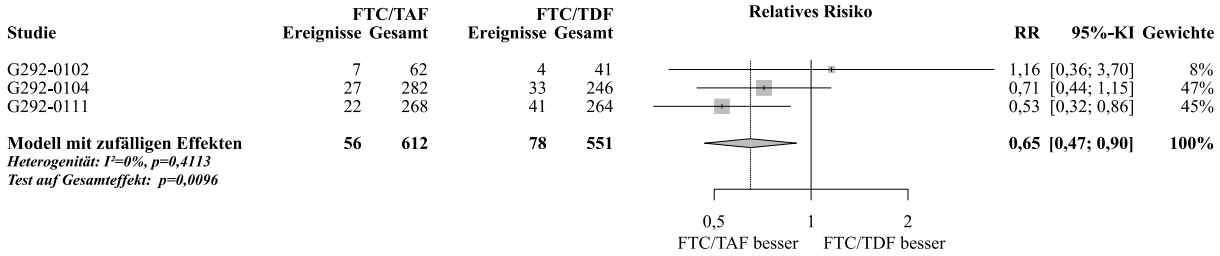


Abbildung 179: Meta-Analyse zu Verschlechterung der Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung der Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,4045; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,61 [0,42; 0,89], p=0,0092). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für das RR (siehe Abbildung 179).

Woche 96

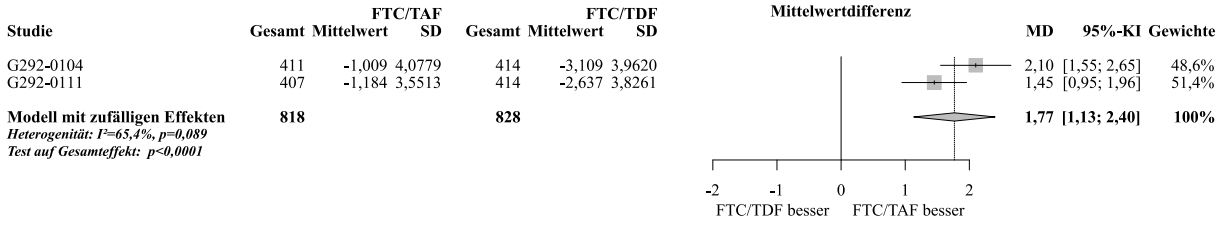


Abbildung 180: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (LOCF-Imputation, MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

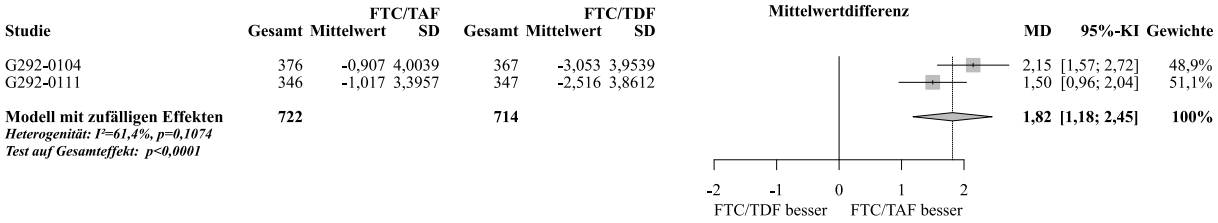


Abbildung 181: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule** mittels LOCF-Imputation zeigt zu Woche 96 – bei heterogener Datenlage (p=0,0890; I^2=65,4%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 1,77 [1,13; 2,40], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,46 [0,33; 0,58]). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die Observed-Auswertung (SMD [95%-KI]: 0,48 [0,35; 0,60]). Die statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von FTC/TAF sind klinisch relevant. Da die Ergebnisse in den beiden Studien deutlich gleichgerichtet sind, kann der Gesamtschätzer – trotz signifikanter Heterogenität - zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden [24].

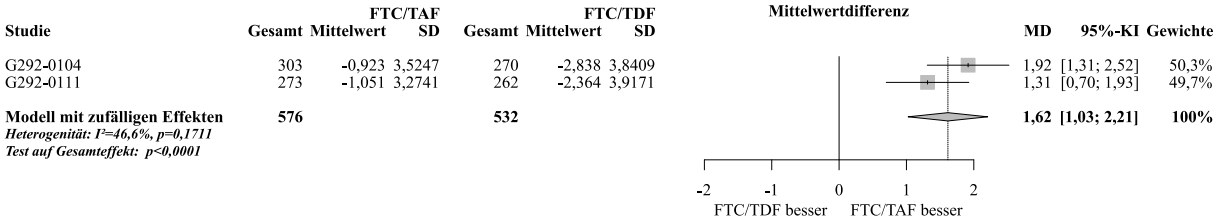


Abbildung 182: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben, zeigt sich – bei heterogener Datenlage (p=0,1711; I^2=46,6%) - ebenfalls ein statistisch signifikanter (MD [95%-KI]: 1,62 [1,03; 2,21], p<0,0001) und klinisch relevanter (SMD [95%-KI]: 0,44 [0,29; 0,60]) Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

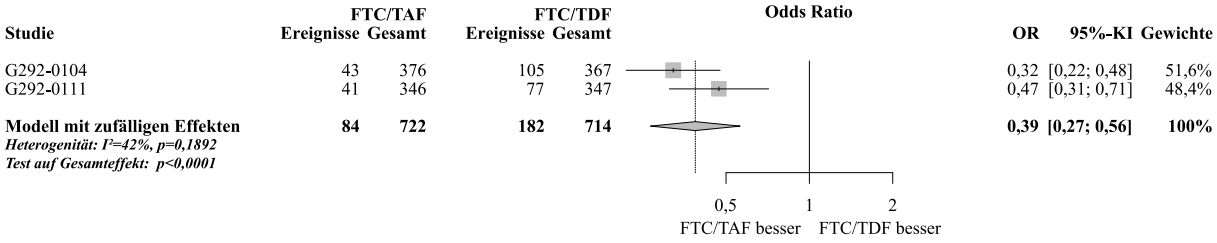


Abbildung 183: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

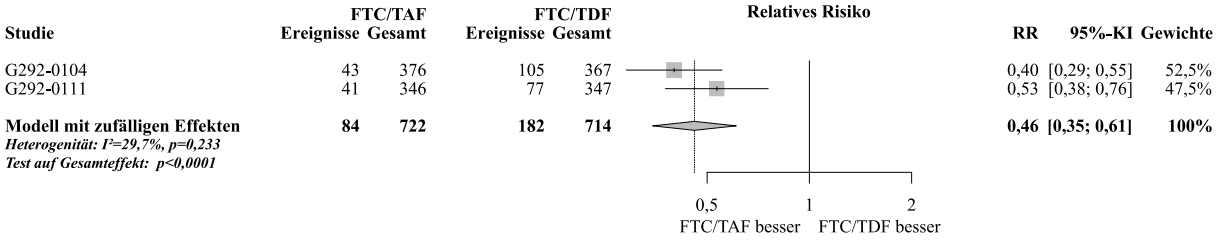


Abbildung 184: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5%** zeigt zu Woche 96 – bei heterogener Datenlage (p=0,1892; I^2=42%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,39 [0,27; 0,56], p<0,0001). Unter Verwendung des RR sind die Ergebnisse homogen. Da die beiden Studien in der Meta-Analyse deutlich gleichgerichtete Effekte zeigen, kann der Gesamtschätzer – trotz statistisch signifikanter Heterogenität – zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden [24].

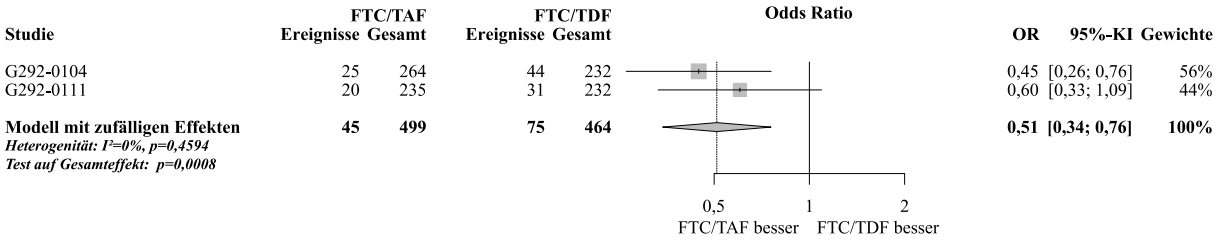


Abbildung 185: Meta-Analyse zu Verschlechterung der Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

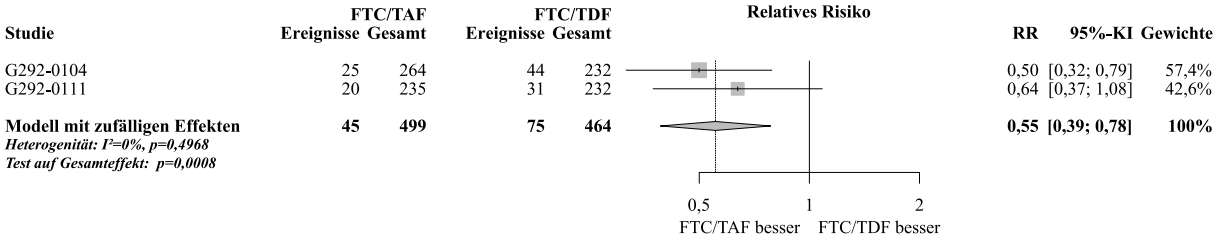


Abbildung 186: Meta-Analyse zu Verschlechterung der Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung der Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose)** zeigt zu Woche 96 – bei homogener Datenlage (p=0,4594; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,51 [0,34; 0,76], p=0,0008). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für das RR (siehe Abbildung 186).

Health Utilization Assessment

Woche 48

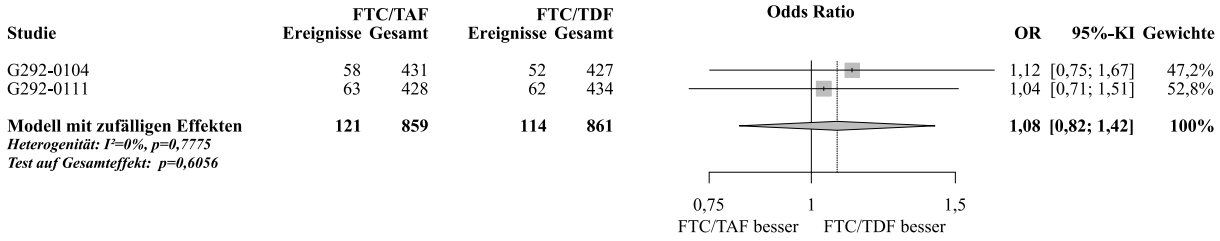


Abbildung 187: Meta-Analyse zu Hospitalisierungen aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

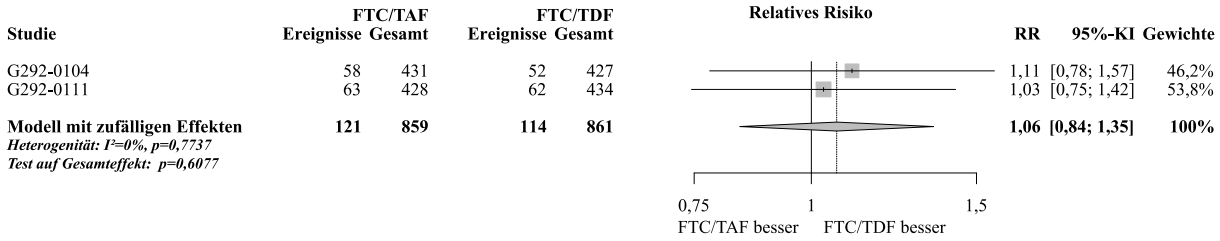


Abbildung 188: Meta-Analyse zu Hospitalisierungen aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Hospitalisierungen** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7775; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,08 [0,82; 1,42], p=0,6056). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 188).

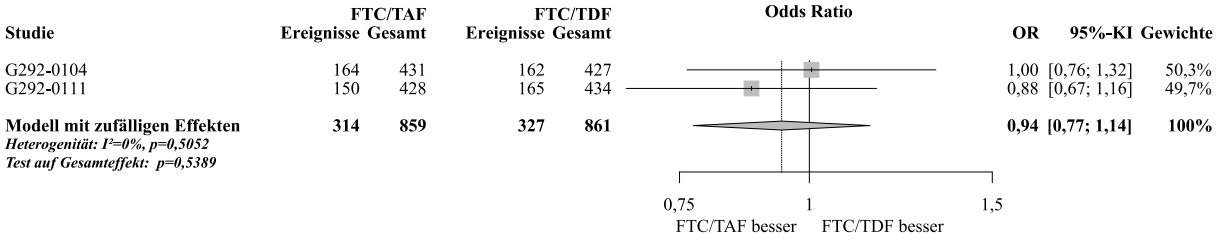


Abbildung 189: Meta-Analyse zu Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

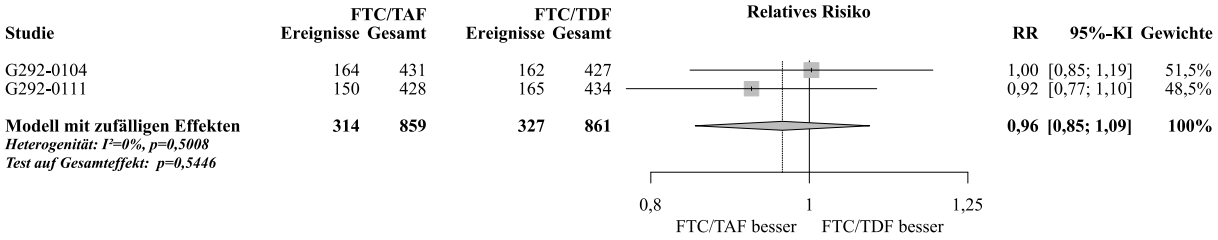


Abbildung 190: Meta-Analyse zu Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5052; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,94 [0,77; 1,14], p=0,5389). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 190).

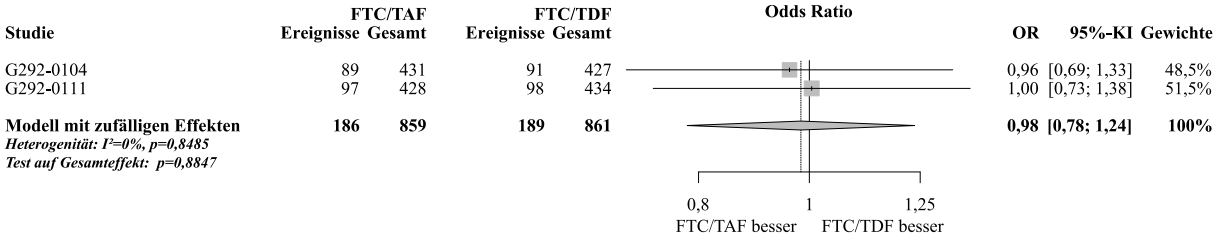


Abbildung 191: Meta-Analyse zu Ungeplante Besuche beim Spezialisten aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

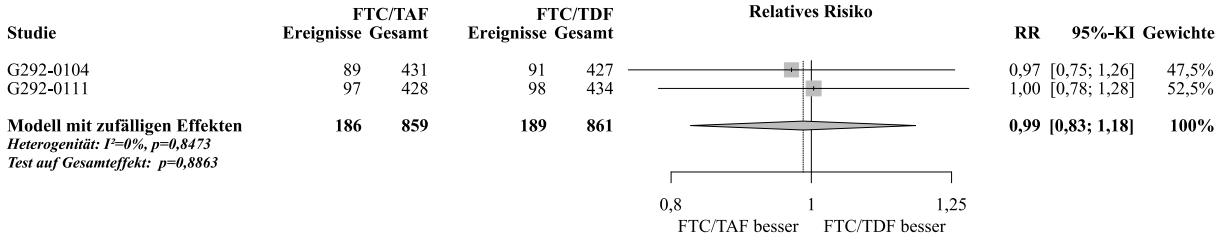


Abbildung 192: Meta-Analyse zu Ungeplante Besuche beim Spezialisten aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Ungeplante Besuche beim Spezialisten** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,8485; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,98 [0,78; 1,24], p=0,8847). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 192).

Woche 96

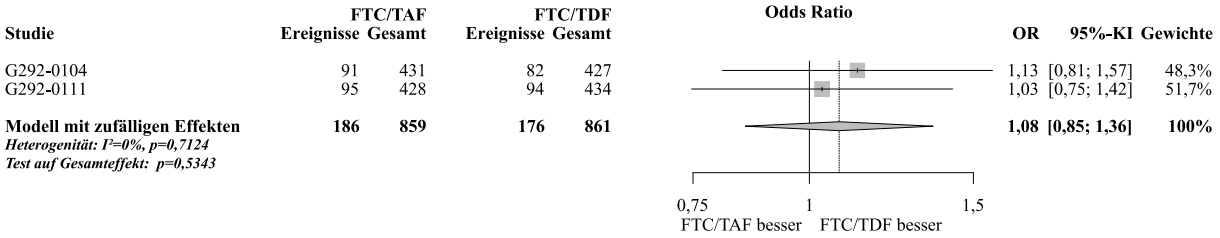


Abbildung 193: Meta-Analyse zu Hospitalisierung aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

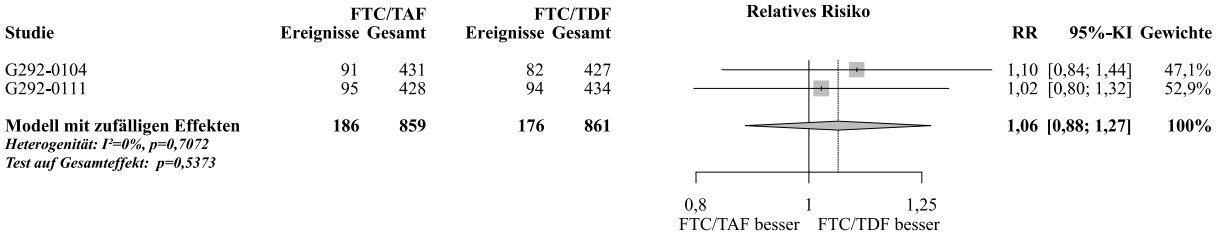


Abbildung 194: Meta-Analyse zu Hospitalisierung aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Hospitalisierungen** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7124; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,08 [0,85; 1,36], p=0,5343). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 194).

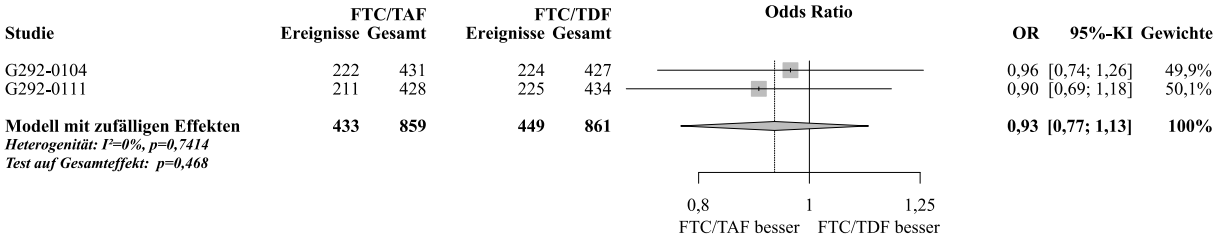


Abbildung 195: Meta-Analyse zu Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

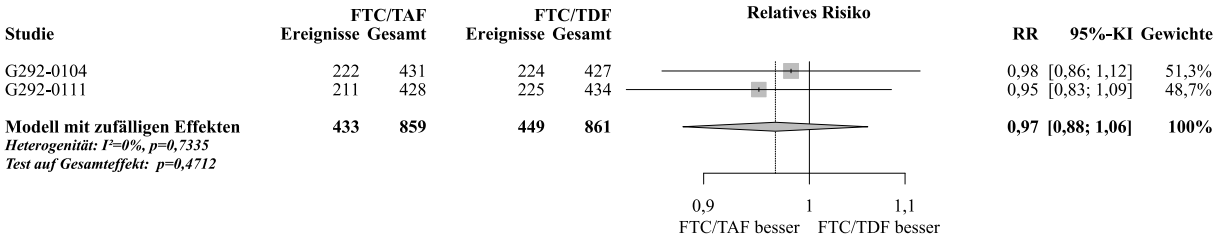


Abbildung 196: Meta-Analyse zu Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7414; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,93 [0,77; 1,13], p=0,4680). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 196).

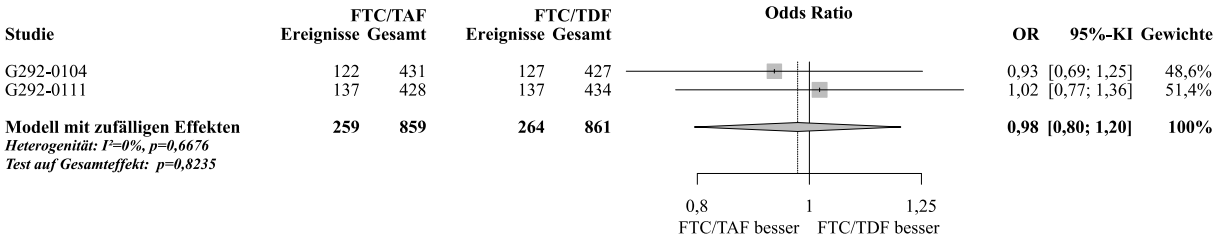


Abbildung 197: Meta-Analyse zu Ungeplante Besuche beim Spezialisten aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

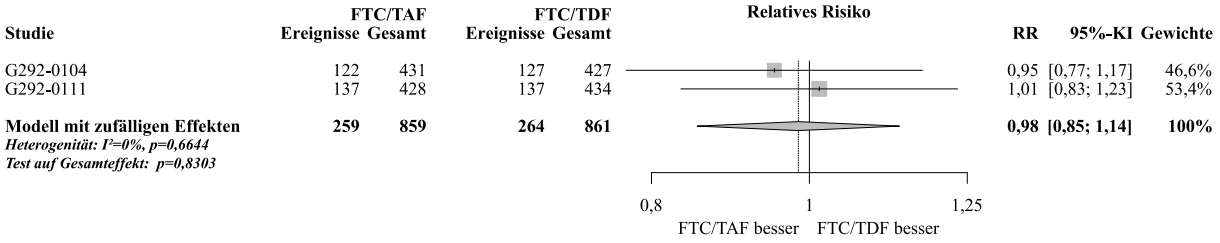


Abbildung 198: Meta-Analyse zu Ungeplante Besuche beim Spezialisten aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Ungeplante Besuche beim Spezialisten** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,6676; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,98 [0,80; 1,20], p=0,8235). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 198).

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

Woche 48

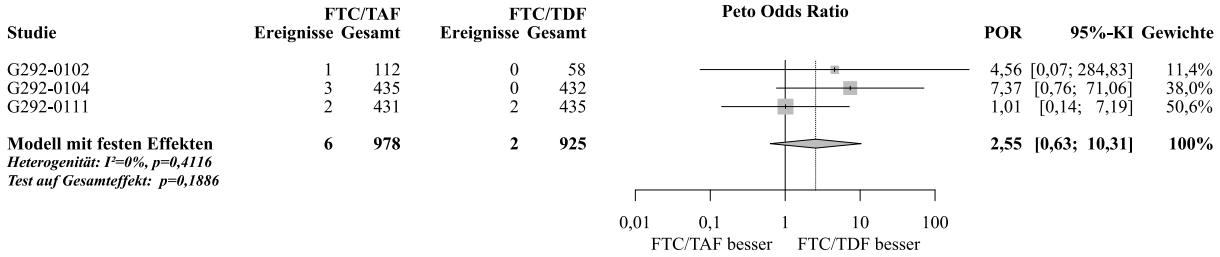


Abbildung 199: Meta-Analyse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

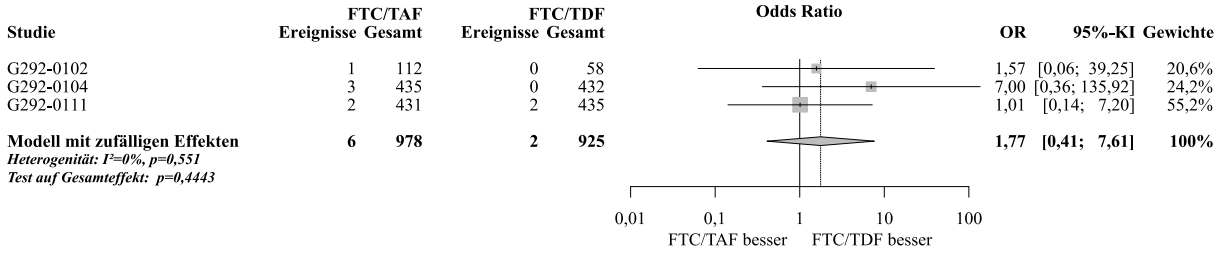


Abbildung 200: Meta-Analyse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

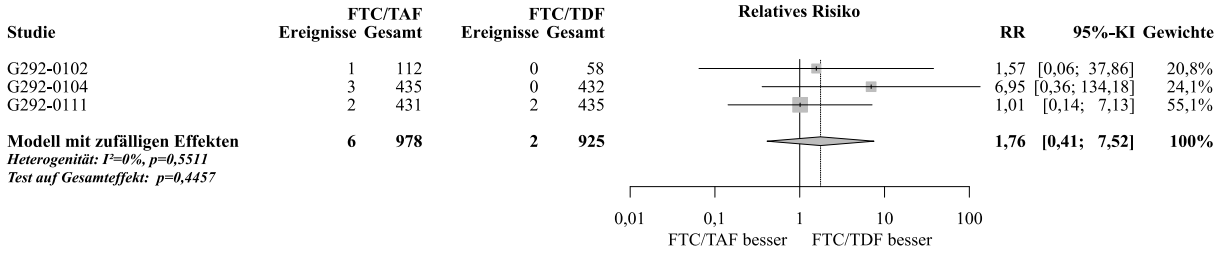


Abbildung 201: Meta-Analyse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **AIDS-definierenden Ereignissen (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)** 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 200) bzw. RR (siehe Abbildung 201).

Woche 96

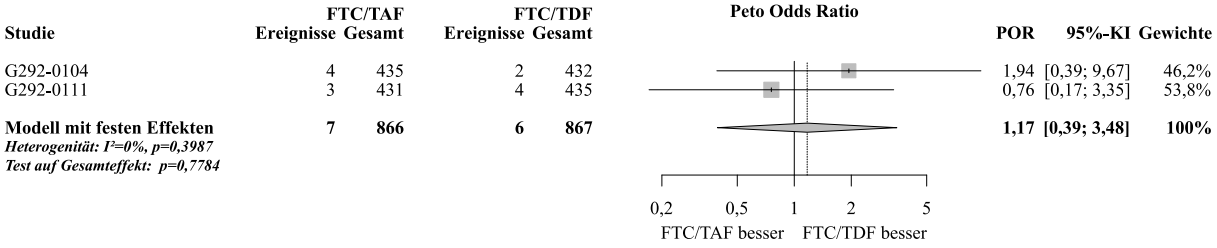


Abbildung 202: Meta-Analyse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

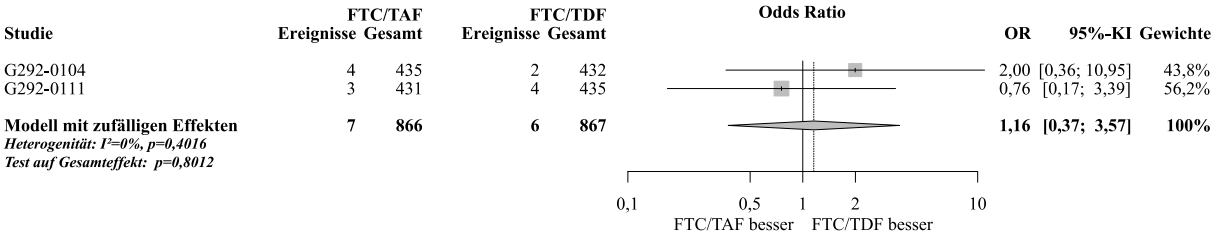


Abbildung 203: Meta-Analyse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

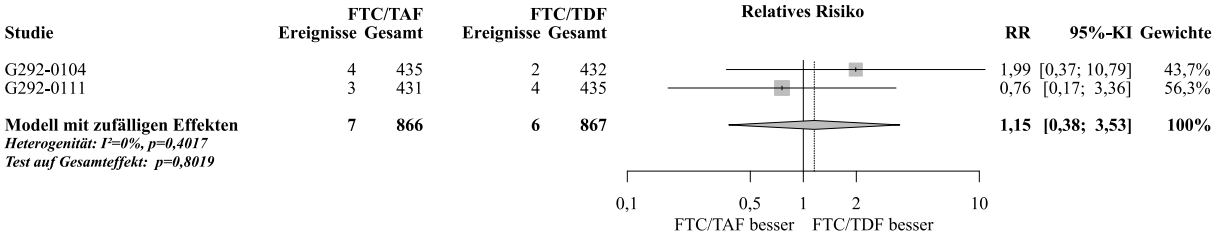


Abbildung 204: Meta-Analyse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **AIDS-definierenden Ereignissen (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)** 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 203) bzw. RR (siehe Abbildung 204).

Interaktionstest zur Untersuchung des Einflusses des dritten Partners auf den Behandlungsunterschied

Für den Interaktionstest wurden die Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111 in der Subgruppe „EVG/co“ meta-analysiert. Studie G299-0102 wurde in der Subgruppe „DRV/co“ berücksichtigt. Zwar basieren die Ergebnisse der Studien in Kombination mit EVG/co auf Woche 48, wohingegen die Ergebnisse der Studie G299-0102 auf einem späteren Zeitpunkt basieren. Da die Ergebnisse der Studie G299-0102 jedoch nicht nutzenbewertungsrelevant sind und die Analysen nur der Untersuchung des Einflusses des dritten Partners dienen, werden dennoch Interaktionstests durchgeführt.

Für keinen der Endpunkte, für die ein Interaktionstest durchgeführt wurde, zeigte sich eine signifikante Effektmodifikation durch den dritten Partner.

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: p=0,9905
- Erkrankungen des Nervensystems (SOC): p=0,2328
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC): p=0,8010
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC): p=0,5330
- Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose): p=0,2459

Meta-Analyse (antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Mortalität

Woche 48

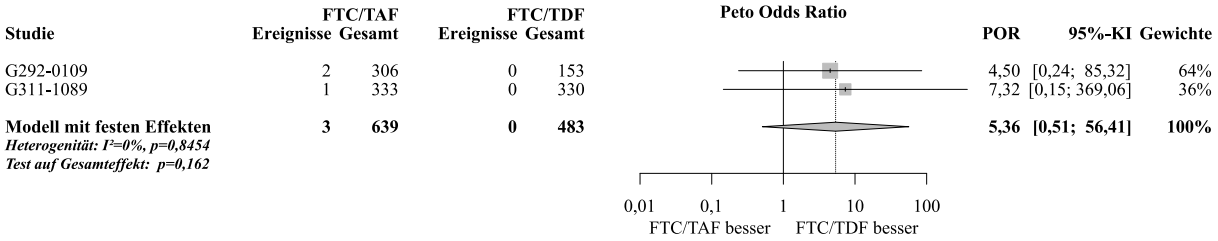


Abbildung 205: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

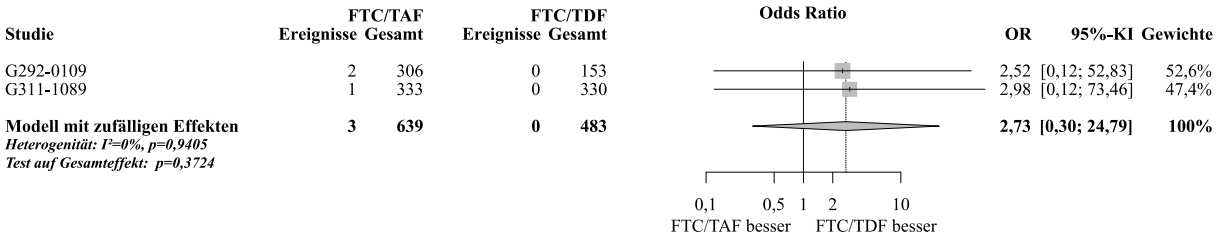


Abbildung 206: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

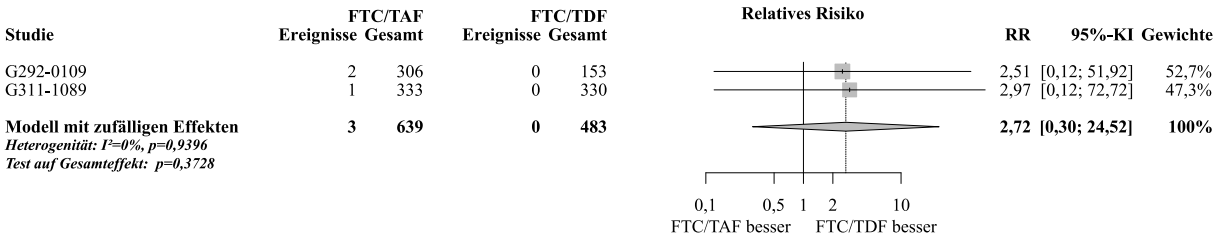


Abbildung 207: Meta-Analyse zu Mortalität aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Mortalität** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,8454; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 5,36 [0,51; 56,41], p=0,1620). Auch unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 206) bzw. RR (siehe Abbildung 207) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Woche 48

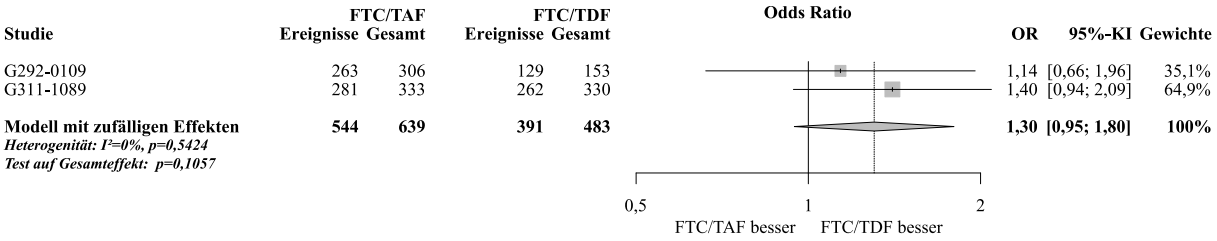


Abbildung 208: Meta-Analyse zu die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

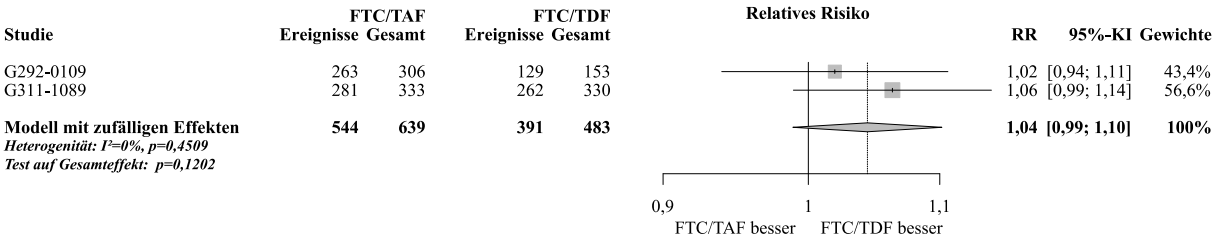


Abbildung 209: Meta-Analyse zu die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5424; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,30 [0,95; 1,80], p=0,1057). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 209).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Woche 48

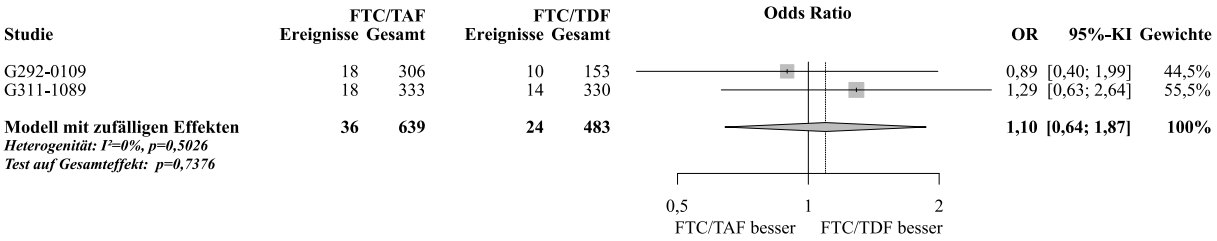


Abbildung 210: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

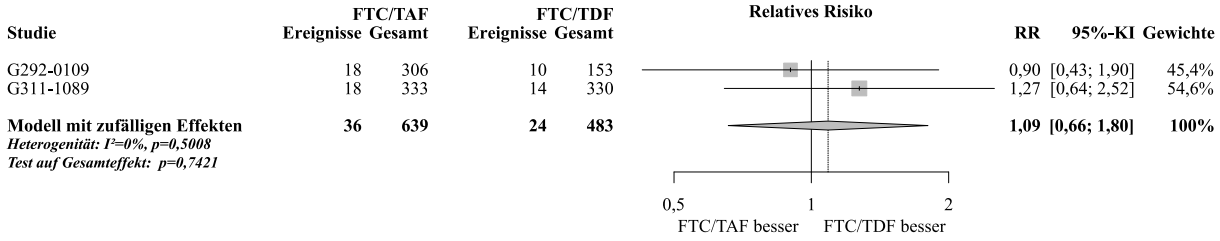


Abbildung 211: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5026; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,10 [0,64; 1,87], p=0,7376). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 211).

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Woche 48

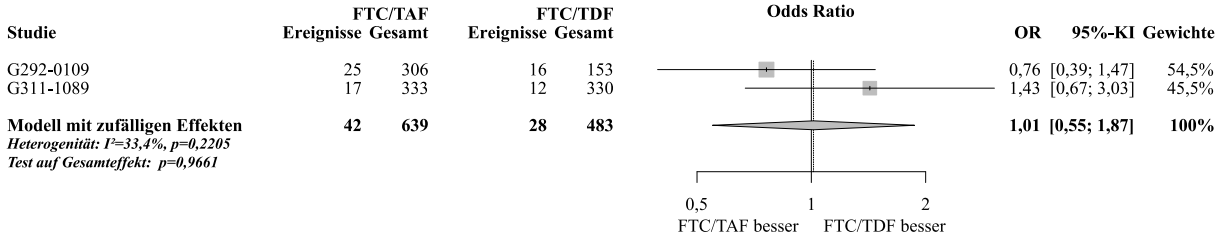


Abbildung 212: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

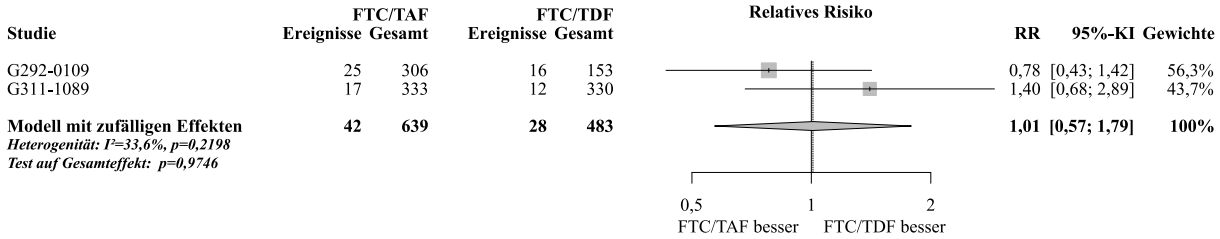


Abbildung 213: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2205; I^2=33,4%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,01 [0,55; 1,87], p=0,9661). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 213).

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Woche 48

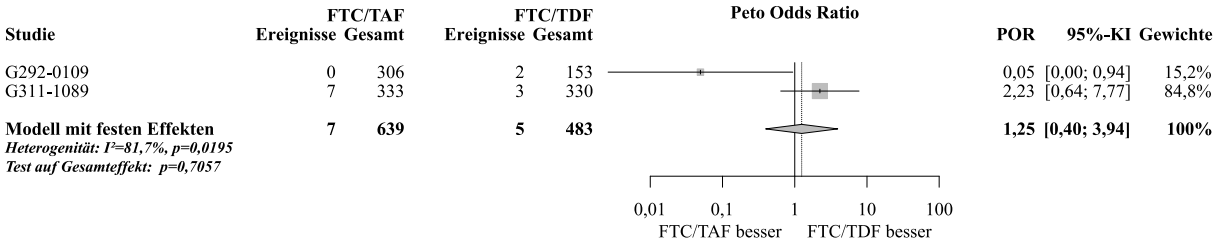


Abbildung 214: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

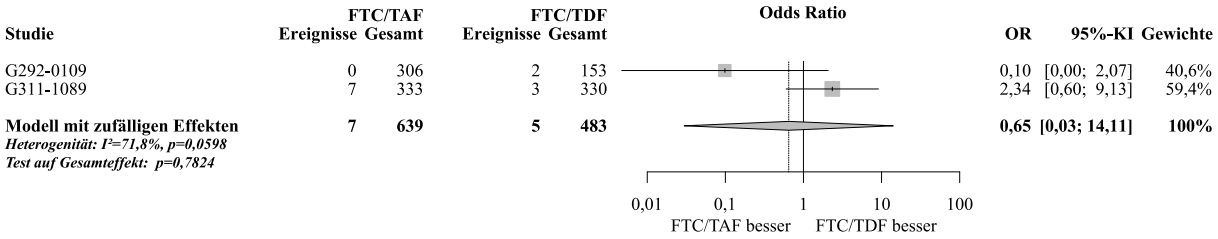


Abbildung 215: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

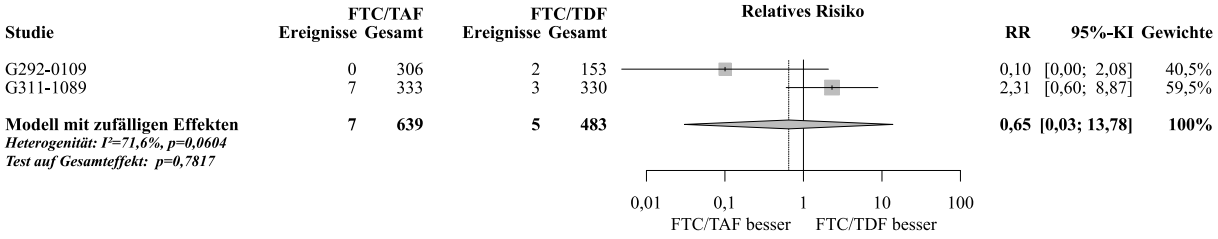


Abbildung 216: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** zeigt – bei heterogener Datenlage (p=0,0195; I^2=81,7%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,25 [0,40; 3,94], p=0,7057). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 215) bzw. RR (siehe Abbildung 216).

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. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Woche 48

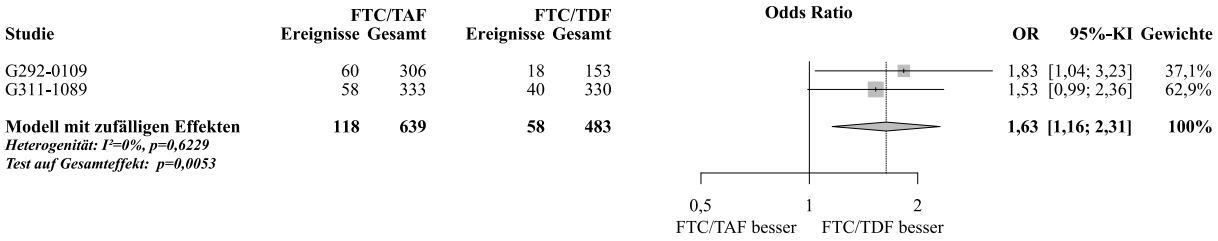


Abbildung 217: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

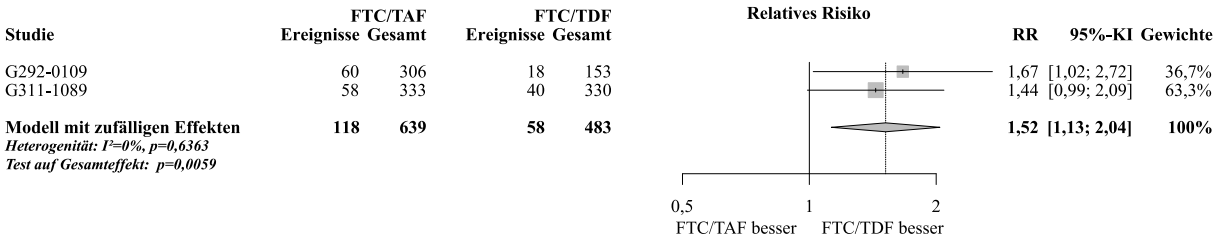


Abbildung 218: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,6229; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,63 [1,16; 2,31], p=0,0053). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 218).

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Woche 48

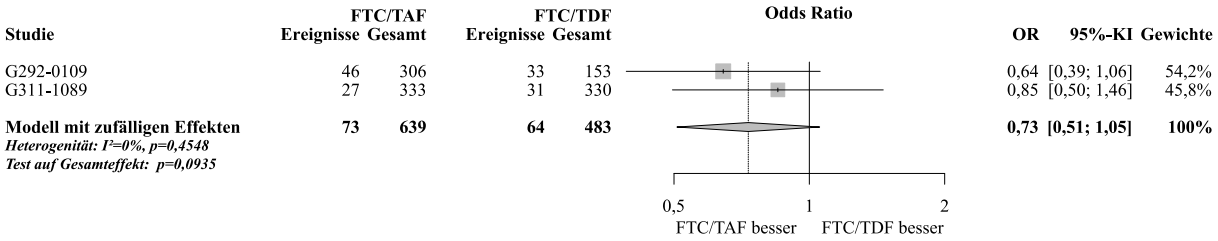


Abbildung 219: Meta-Analyse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

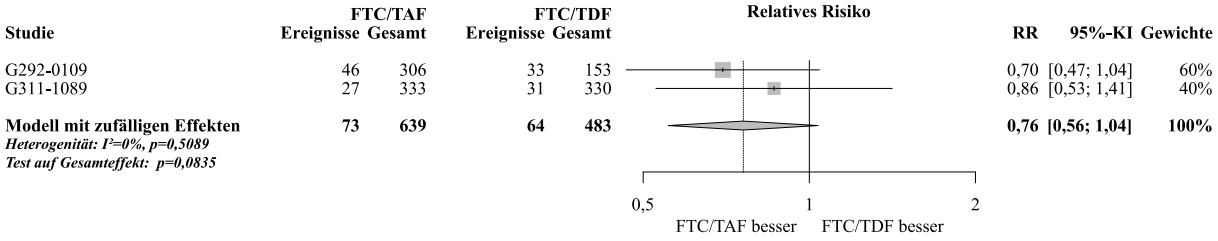


Abbildung 220: Meta-Analyse zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Psychiatrische Erkrankungen (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,4548; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,73 [0,51; 1,05], p=0,0935). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 220).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Woche 48

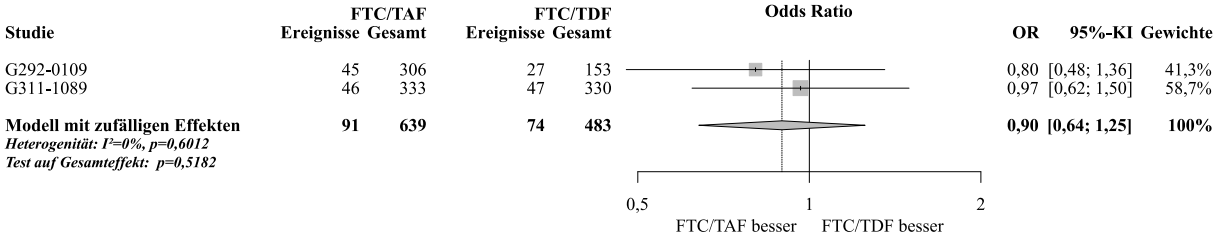


Abbildung 221: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

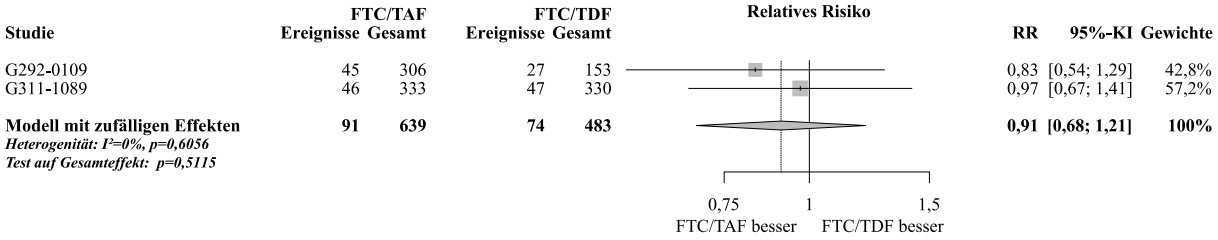


Abbildung 222: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,6012; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,90 [0,64; 1,25], p=0,5182). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 222).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Woche 48

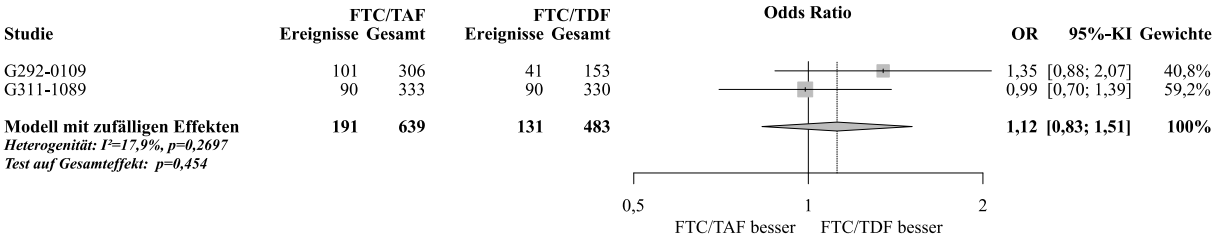


Abbildung 223: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

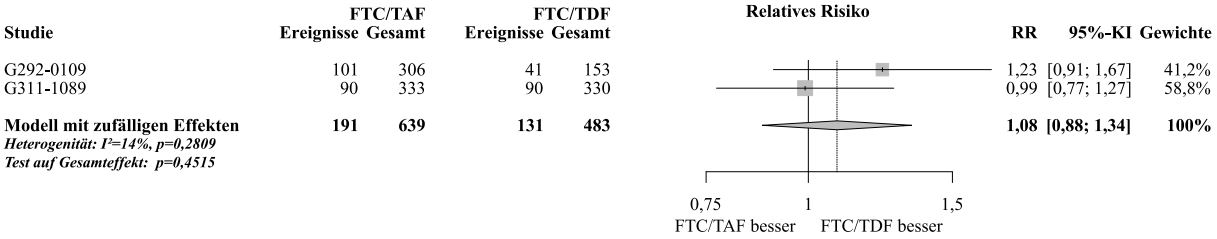


Abbildung 224: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2697; I^2=17,9%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,12 [0,83; 1,51], p=0,4540). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 224).

Nierenerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

<u>Woche 48</u>

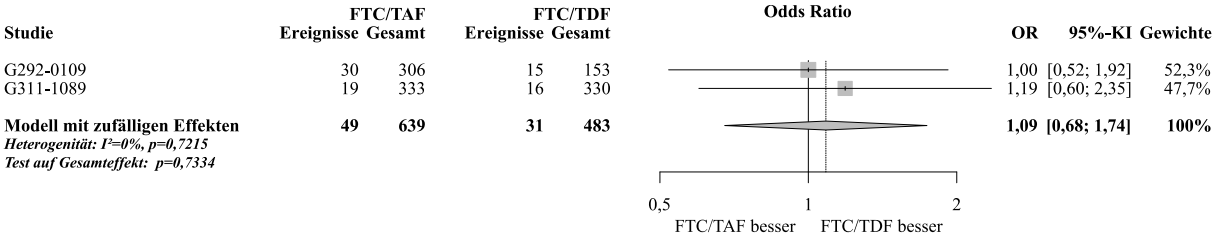


Abbildung 225: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

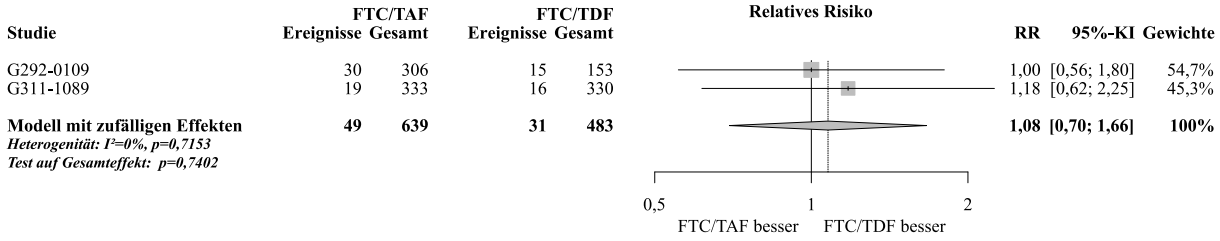


Abbildung 226: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,7215; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,09 [0,68; 1,74], p=0,7334). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 226).

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)

<u>Woche 48</u>

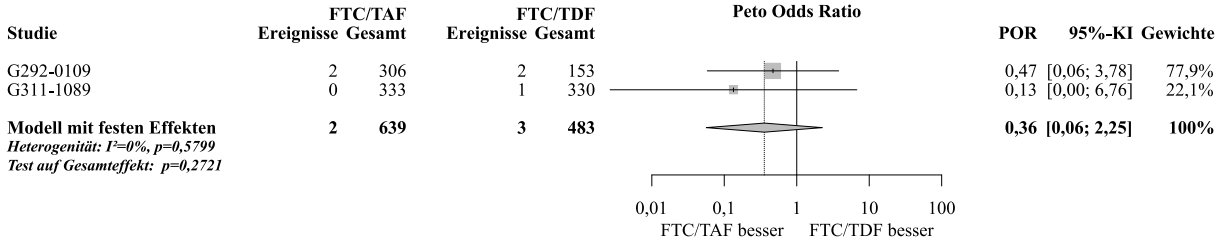


Abbildung 227: Meta-Analyse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

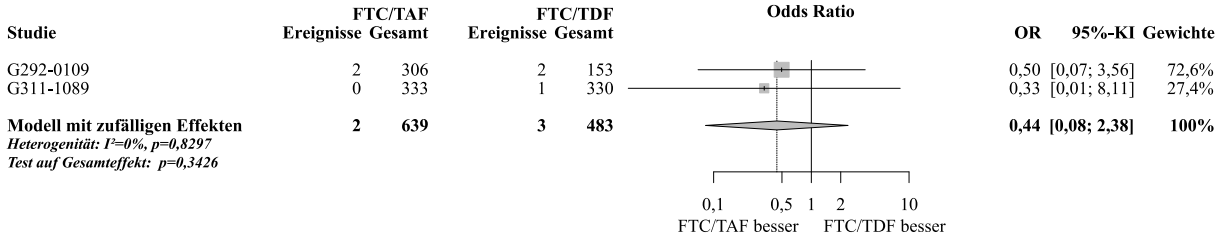


Abbildung 228: Meta-Analyse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

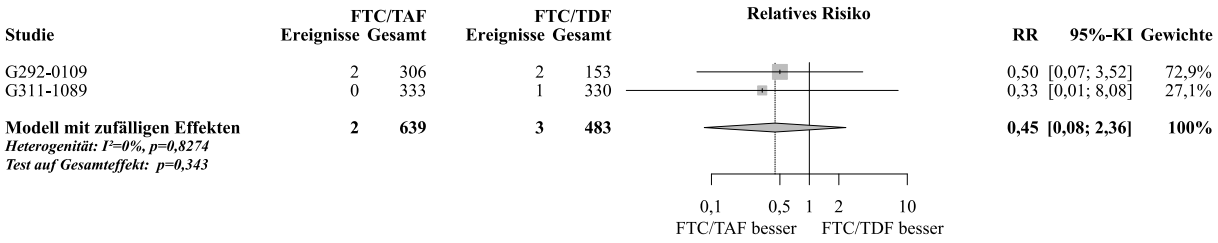


Abbildung 229: Meta-Analyse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,5799; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,36 [0,06; 2,25], p=0,2721). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 228) bzw. RR (siehe Abbildung 229).

Veränderung $eGFR_{CG}$

Woche 48

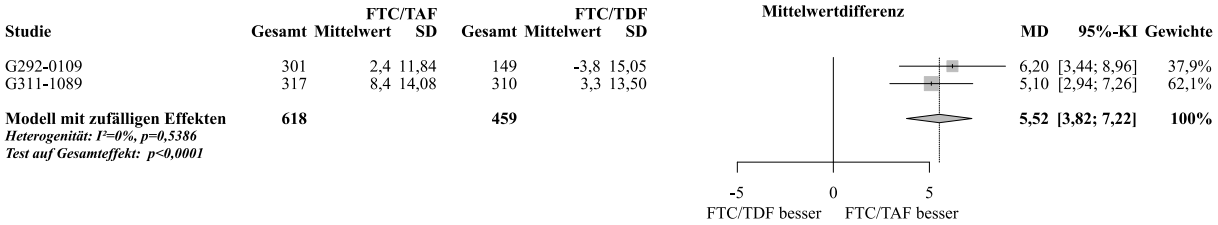


Abbildung 230: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$ aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung $eGFR_{CG}$** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,5386; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 5,52 [3,82; 7,22], p<0,0001).

Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$

Woche 48

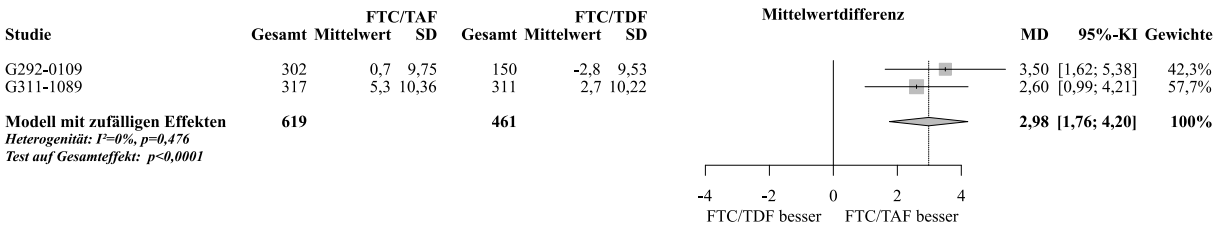


Abbildung 231: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,4760; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 2,98 [1,76; 4,20], p<0,0001).

Veränderung UACR

Woche 48

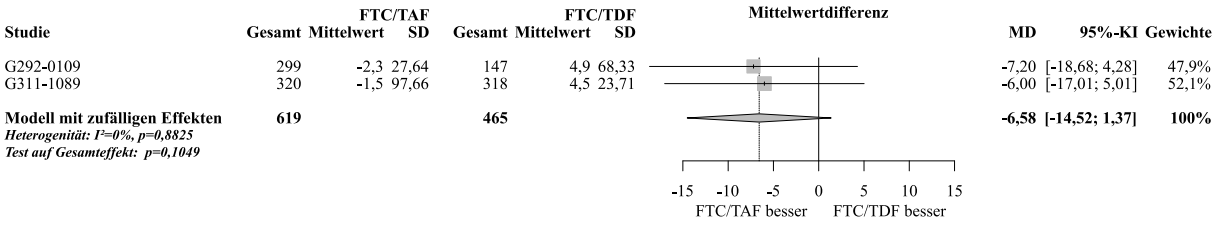


Abbildung 232: Meta-Analyse zu Veränderung UACR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung UACR** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,8825; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -6,58 [-14,52; 1,37], p=0,1049).

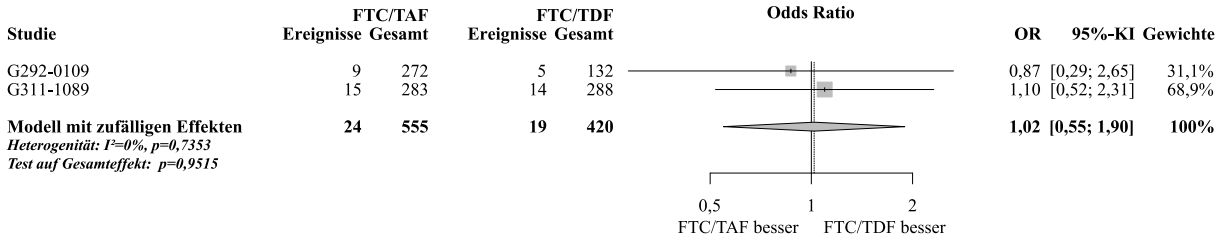


Abbildung 233: Meta-Analyse zu Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

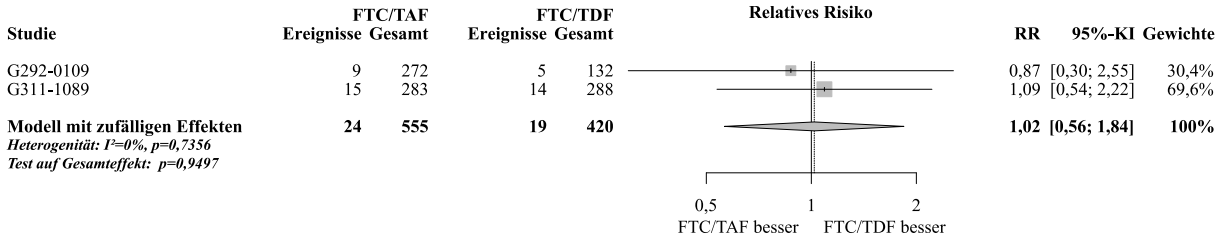


Abbildung 234: Meta-Analyse zu Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,7353; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied

zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 1,02 [0,55; 1,90], p=0,9515). Ein ähnliches Bild zeigt sich unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 234).

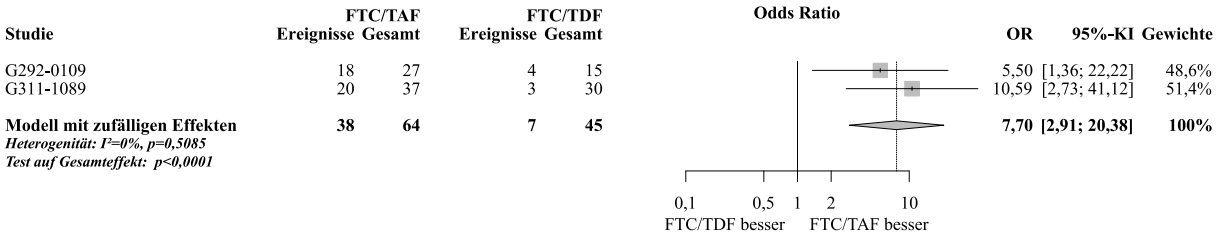


Abbildung 235: Meta-Analyse zu Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

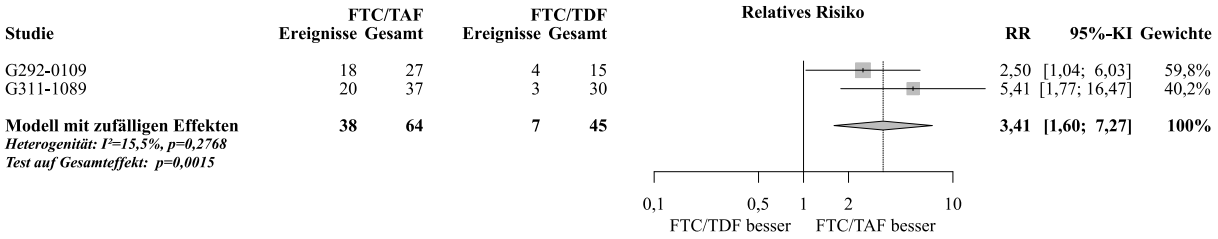


Abbildung 236: Meta-Analyse zu Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,5085; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 7,70 [2,91; 20,38], p<0,0001). Ein ähnliches Bild zeigt sich unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 236).

Veränderung UPCR

<u>Woche 48</u>

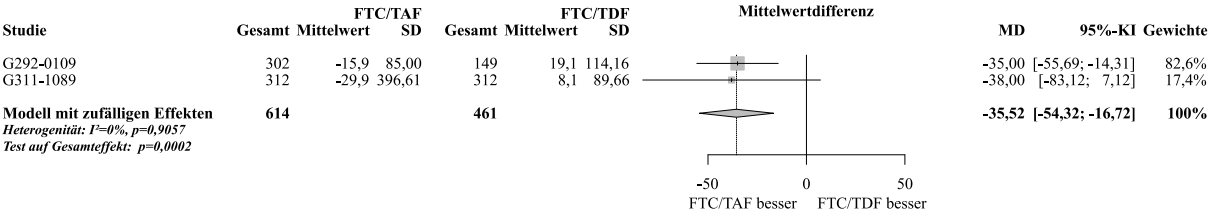


Abbildung 237: Meta-Analyse zu Veränderung UPCR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung UPCR** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,9057; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -35,52 [-54,32; -16,72], p=0,0002).

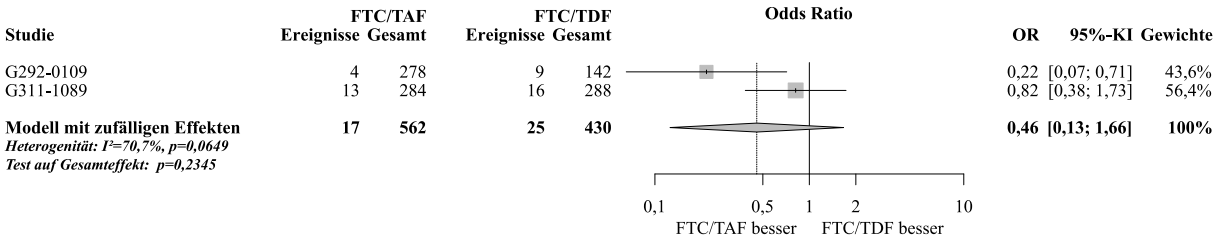


Abbildung 238: Meta-Analyse zu Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

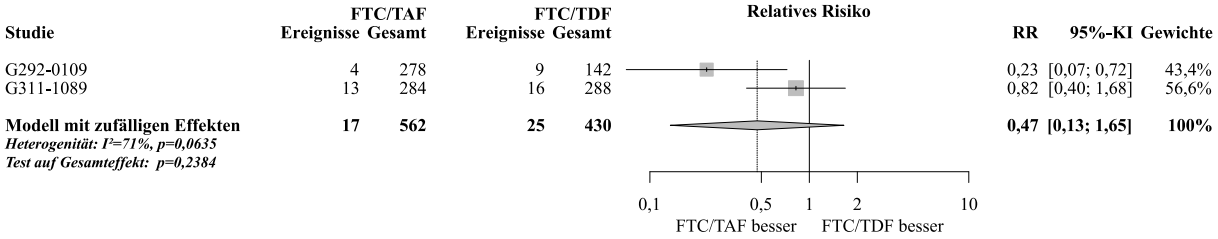


Abbildung 239: Meta-Analyse zu Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g)** zeigt zu Woche 48 – bei heterogener Datenlage (p=0,0649; I^2=70,7%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,46 [0,13; 1,66], p=0,2345). Ein ähnliches Bild zeigt sich unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 239).

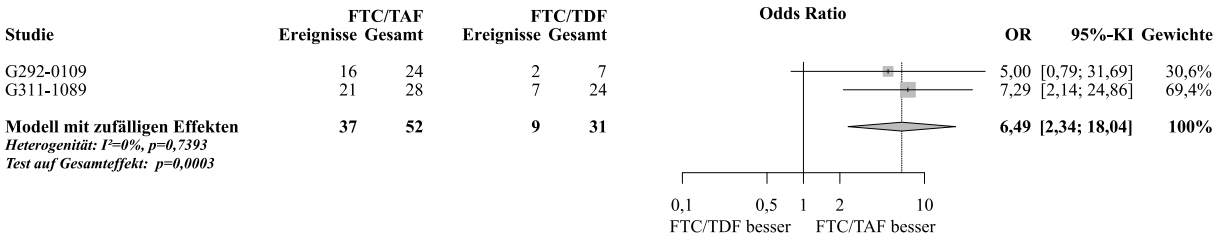


Abbildung 240: Meta-Analyse zu Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

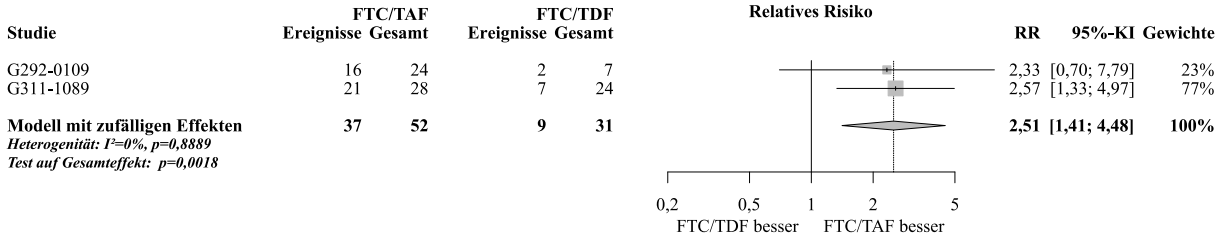


Abbildung 241: Meta-Analyse zu Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,7393; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 6,49 [2,34; 18,04], p=0,0003). Ein ähnliches Bild zeigt sich unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 241).

Veränderung U-RBP:CR

Woche 48

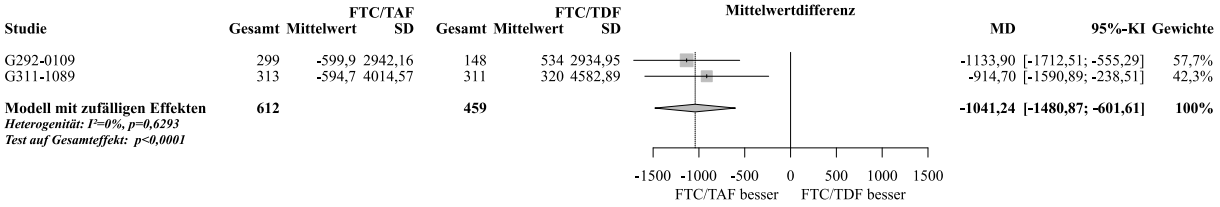


Abbildung 242: Meta-Analyse zu Veränderung U-RBP:CR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung U-RBP:CR** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,6293; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -1.041,24 [-1.480,87; -601,61], p<0,0001).

Veränderung U-B2M:CR

Woche 48

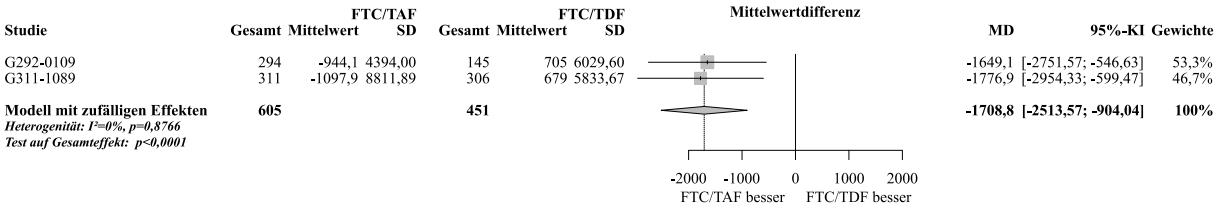


Abbildung 243: Meta-Analyse zu Veränderung U-B2M:CR aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Veränderung U-B2M:CR** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,8766; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -1.708,80 [-2.513,57; -904,04], p<0,0001).

Augenerkrankungen (SOC)

Woche 48

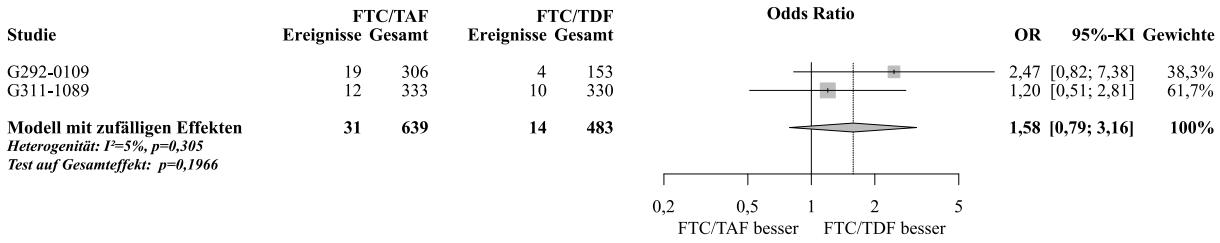


Abbildung 244: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

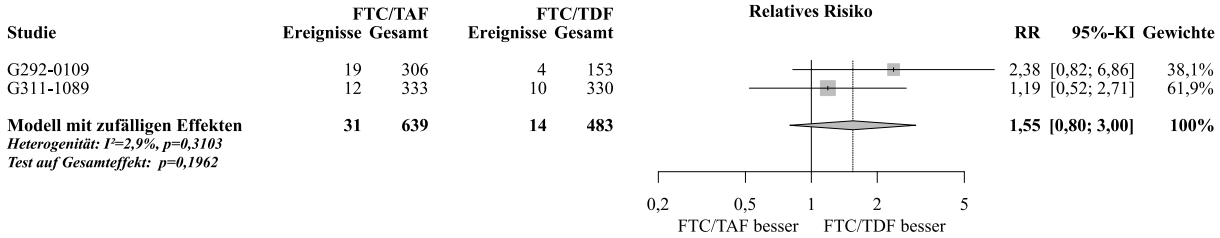


Abbildung 245: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Augenerkrankungen (SOC)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,3050; I^2=5,0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,58 [0,79; 3,16], p=0,1966). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 245).

Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen

Knochenfrakturen

Woche 48

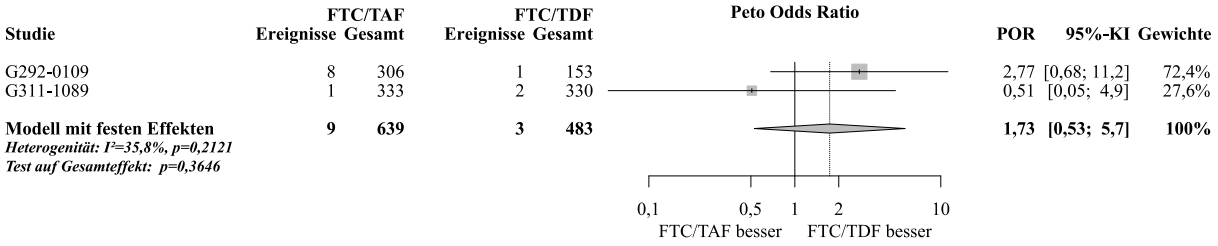


Abbildung 246: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

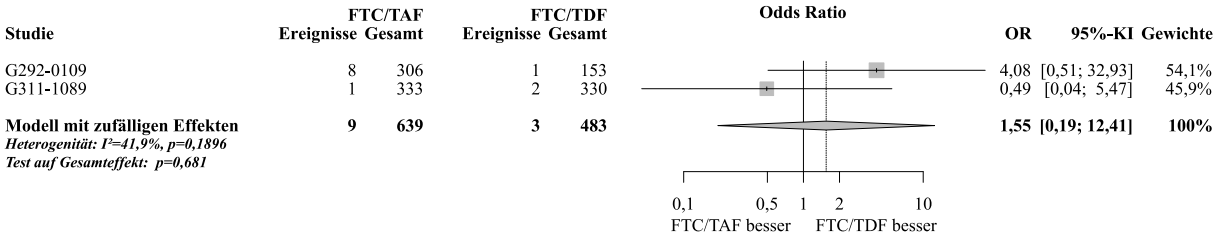


Abbildung 247: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

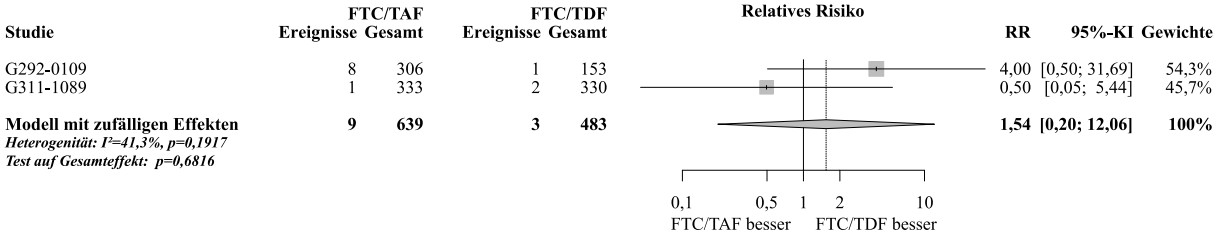


Abbildung 248: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Knochenfrakturen** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2121; I^2=35,8%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,73 [0,53; 5,70], p=0,3646). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 247) bzw. RR (siehe Abbildung 248).

Osteoporose (PT)

Woche 48

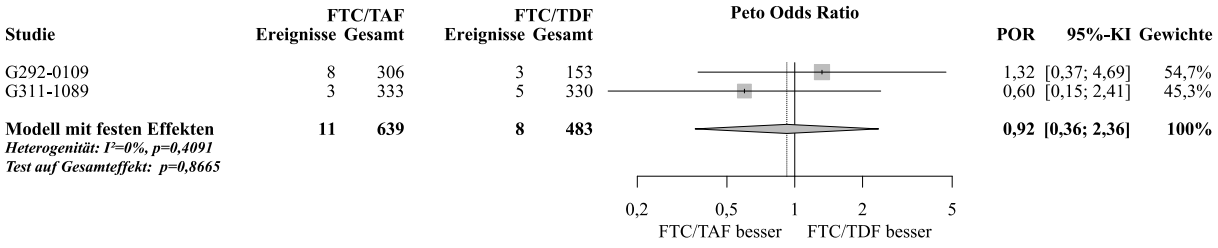


Abbildung 249: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

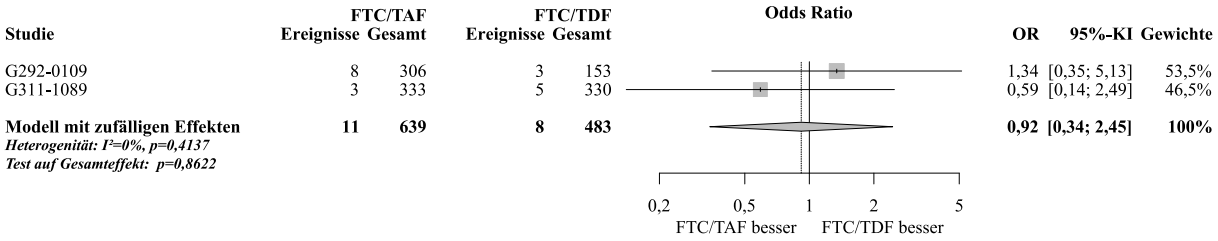


Abbildung 250: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

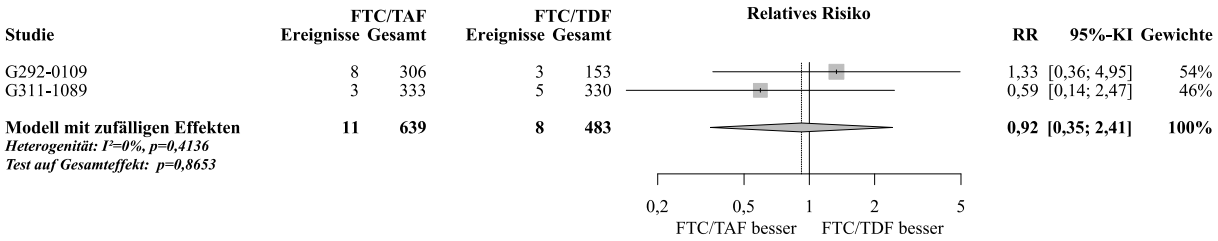


Abbildung 251: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Osteoporose (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,4091; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,92 [0,36; 2,36], p=0,8665). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 250) bzw. RR (siehe Abbildung 251).

Osteopenie (PT)

Woche 48

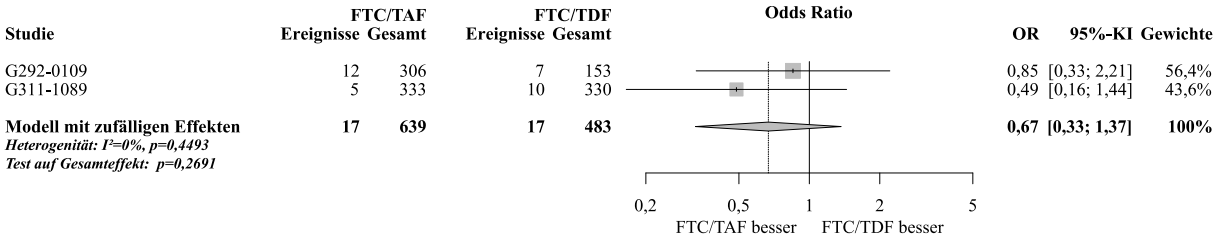


Abbildung 252: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

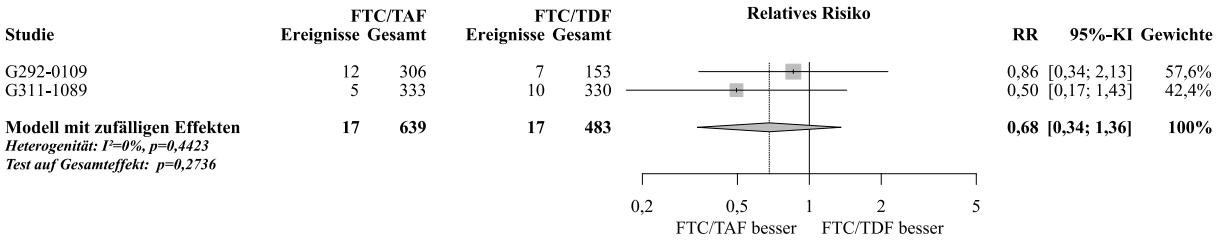


Abbildung 253: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Osteopenie (PT)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,4493; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,67 [0,33; 1,37], p=0,2691). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 253).

Knochendichte in der Hüfte

Hinsichtlich Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% weicht die Operationalisierung in Studie G311-1089 mit dem Kriterium ≥5% minimal ab. Aufgrund der Geringfügigkeit des Unterschieds wird der Endpunkt im Folgenden Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% genannt.

Woche 48

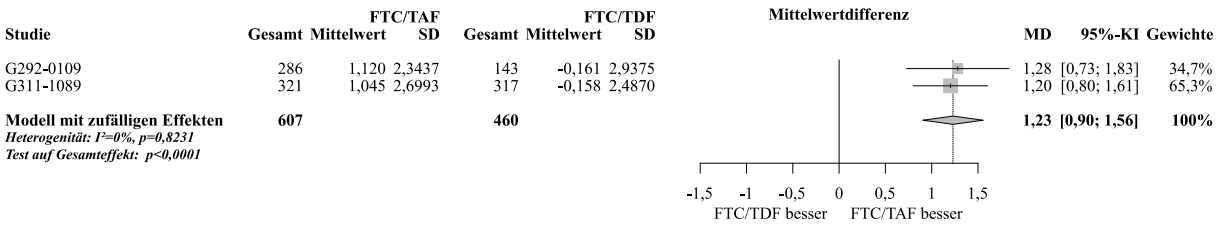


Abbildung 254: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (LOCF-Imputation, MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

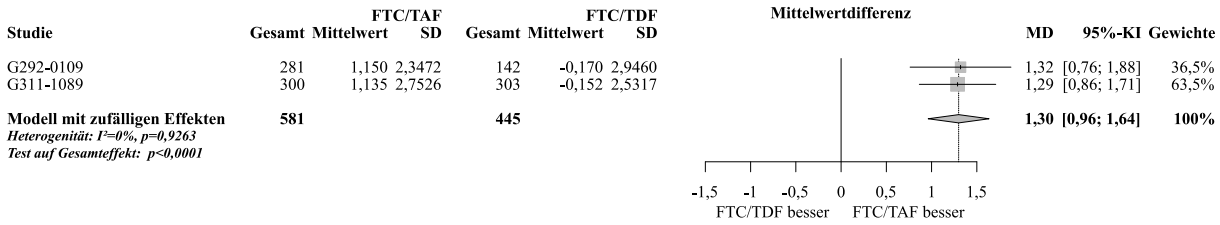


Abbildung 255: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte** mittels LOCF-Imputation zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,8231; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 1,23 [0,90; 1,56], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,48 [0,35; 0,60]). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die Observed-Auswertung (SMD [95%-KI]: 0,50 [0,37; 0,62]). Die statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von FTC/TAF sind klinisch relevant.

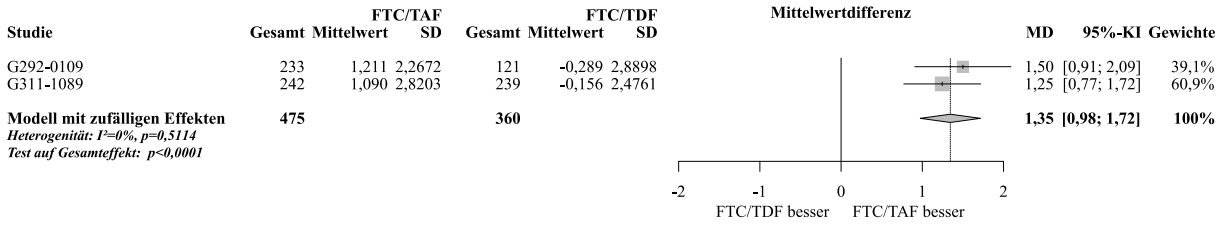


Abbildung 256: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben, zeigt sich – bei homogener Datenlage (p=0,5114; I^2=0%) – ebenfalls ein statistisch signifikanter (MD [95%-KI]: 1,35 [0,98; 1,72], p<0,0001) und klinisch relevanter (SMD [95%-KI]: 0,52 [0,38; 0,66]) Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

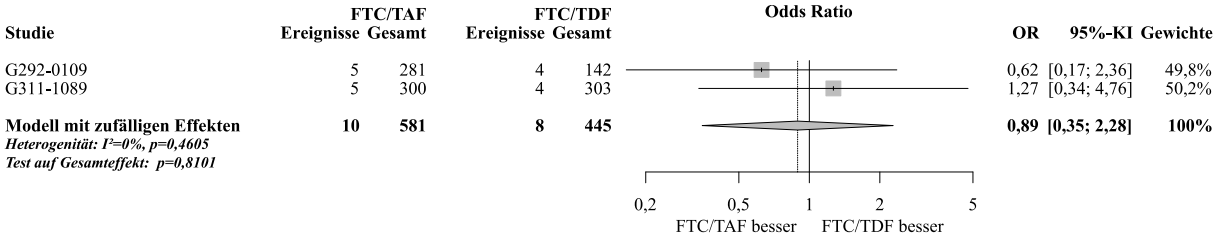


Abbildung 257: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

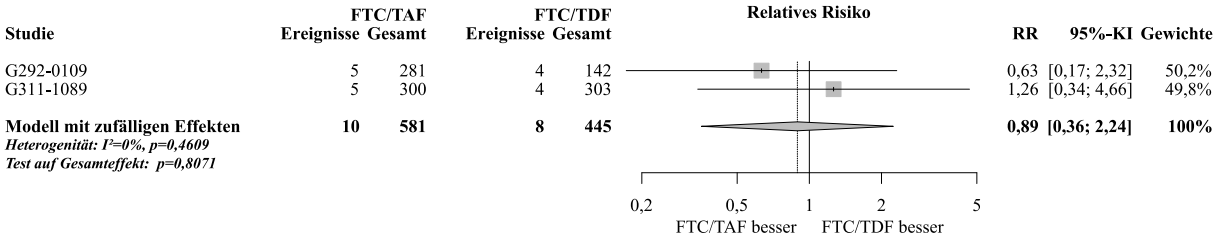


Abbildung 258: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5%** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,4605; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,89 [0,35; 2,28], p=0,8101). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für das RR (siehe Abbildung 258).

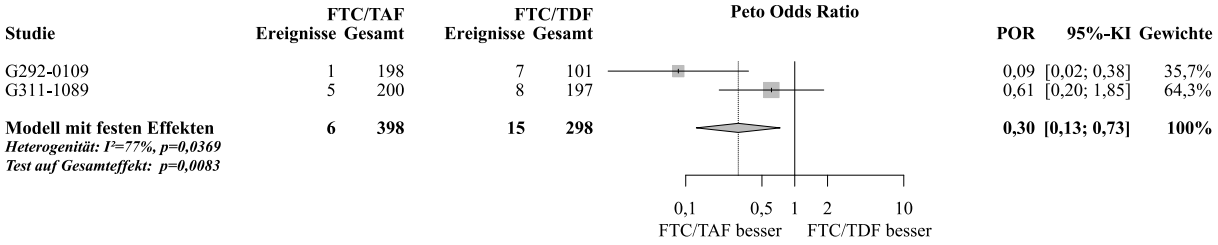


Abbildung 259: Meta-Analyse zu Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

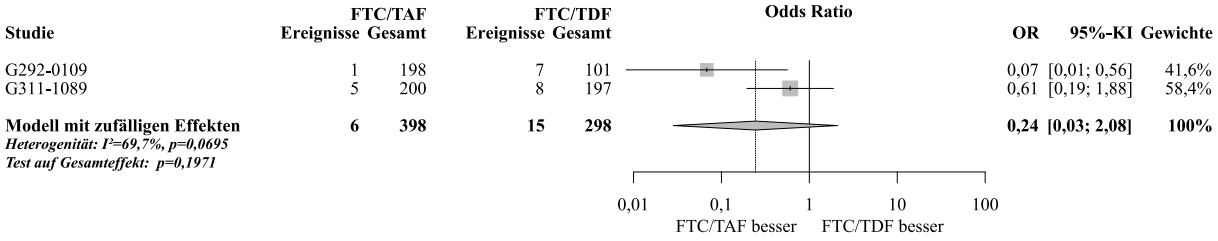


Abbildung 260: Meta-Analyse zu Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

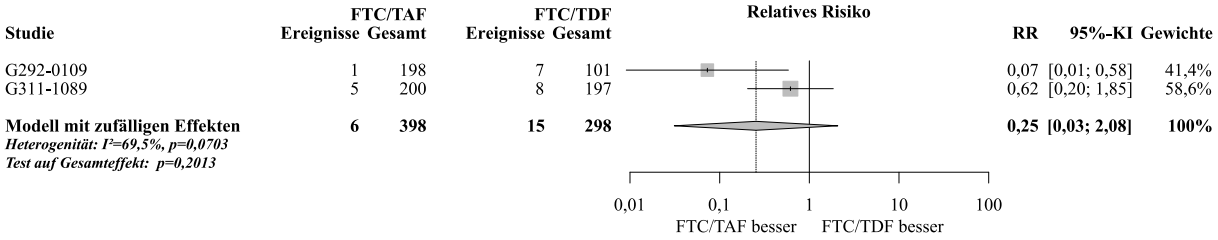


Abbildung 261: Meta-Analyse zu Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose)** zeigt zu Woche 48 – bei heterogener Datenlage (p=0,0369; I^2=77,0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,30 [0,13; 0,73], p=0,0083). Für das OR (siehe Abbildung 260) bzw. RR (siehe Abbildung 261) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied.

Knochendichte in der Wirbelsäule

Hinsichtlich Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% weicht die Operationalisierung in Studie G311-1089 mit ≥5% minimal ab. Aufgrund der Geringfügigkeit des Unterschieds wird der Endpunkt im Folgenden nur Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% genannt.

Woche 48

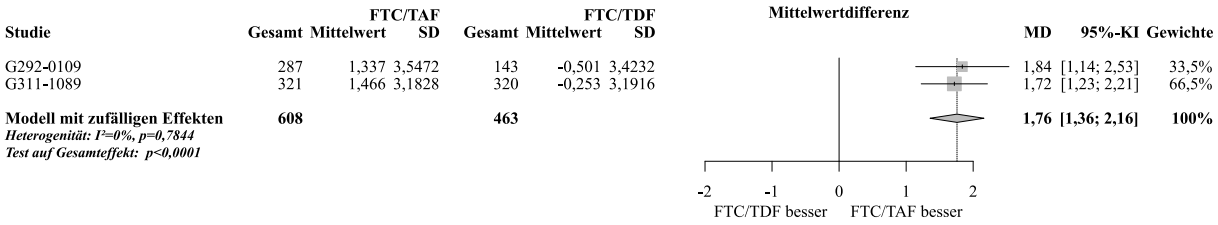


Abbildung 262: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (LOCF-Imputation, MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

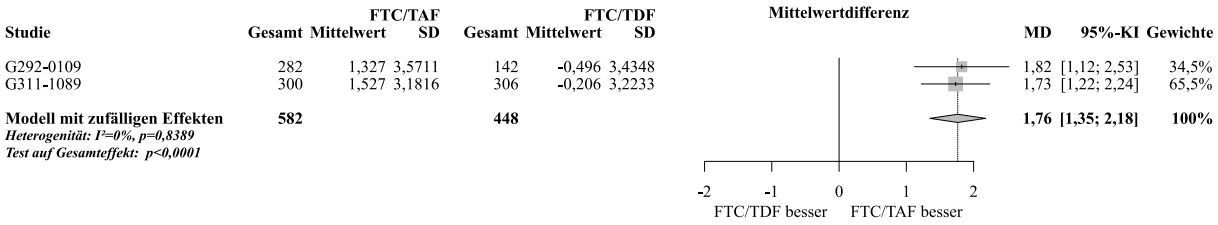


Abbildung 263: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule** mittels LOCF-Imputation zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,7844; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 1,76 [1,36; 2,16], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,53 [0,41; 0,66]). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die Observed-Auswertung (SMD [95%-KI]: 0,53 [0,40; 0,66]). Die statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von FTC/TAF sind klinisch relevant.

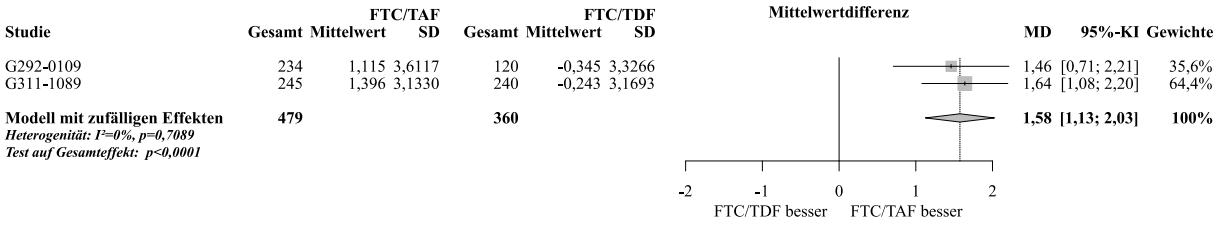


Abbildung 264: Meta-Analyse zu Prozentualen Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule (unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (Observed-Auswertung, MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben, zeigt sich – bei homogener Datenlage (p=0,7089; I^2=0%) – ebenfalls ein statistisch signifikanter (MD [95%-KI]: 1,58 [1,13; 2,03], p<0,0001) und klinisch relevanter (SMD [95%-KI]: 0,48 [0,34; 0,62]) Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

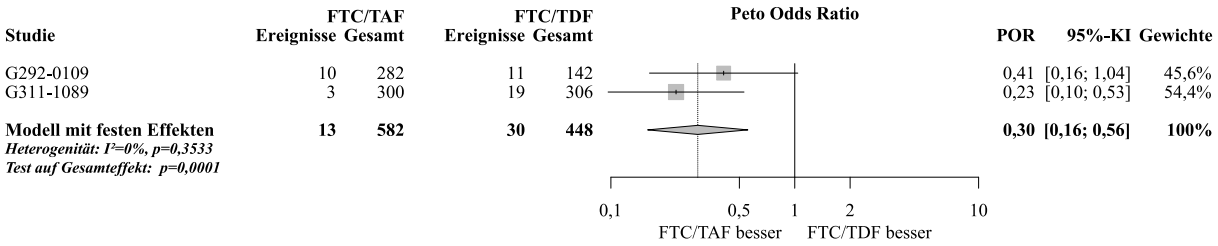


Abbildung 265: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

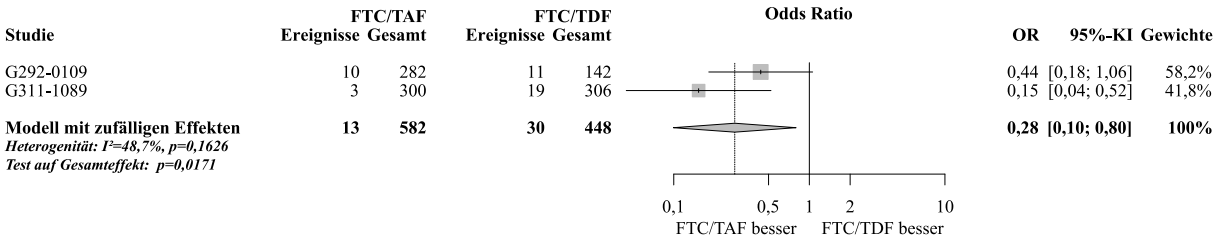


Abbildung 266: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

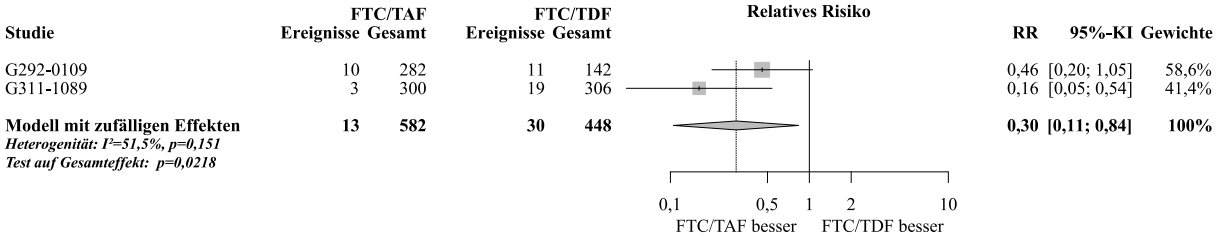


Abbildung 267: Meta-Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5%** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,3533; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,30 [0,16; 0,56], p=0,0001). Unter Verwendung des OR bzw. RR zeigen sich ähnliche Ergebnisse (siehe Abbildung 266 und Abbildung 267).

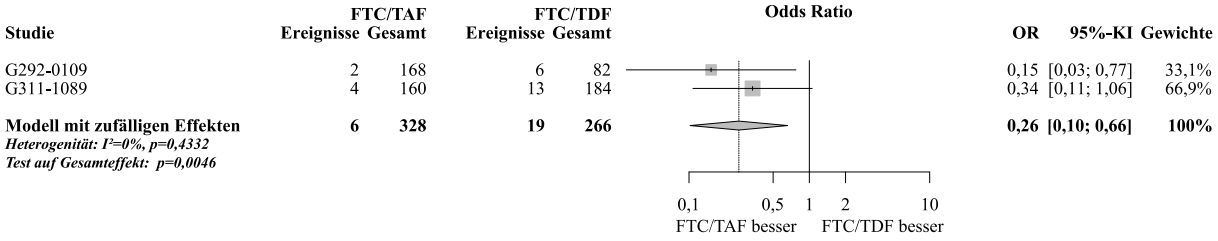


Abbildung 268: Meta-Analyse zu Verschlechterung der Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

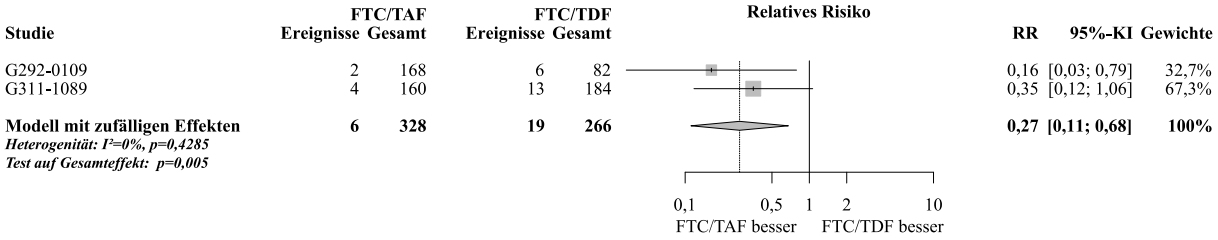


Abbildung 269: Meta-Analyse zu Verschlechterung der Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Verschlechterung der Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose)** zeigt zu Woche 48 – bei homogener Datenlage (p=0,4332; I^2=0%) – einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,26 [0,10; 0,66], p=0,0046). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für das RR (siehe Abbildung 269).

Health Utilization Assessment

Woche 48

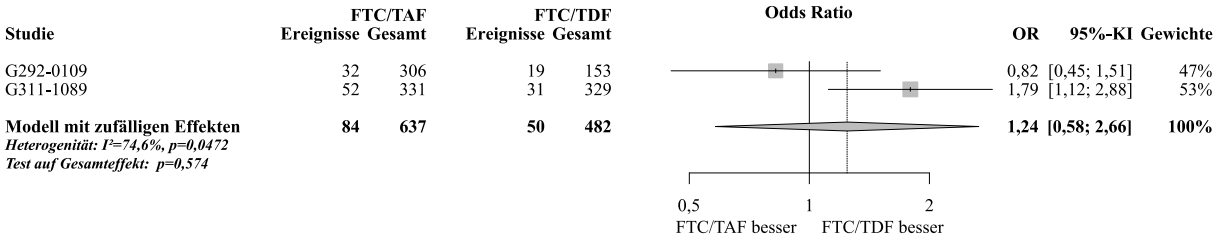


Abbildung 270: Meta-Analyse zu Hospitalisierungen aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

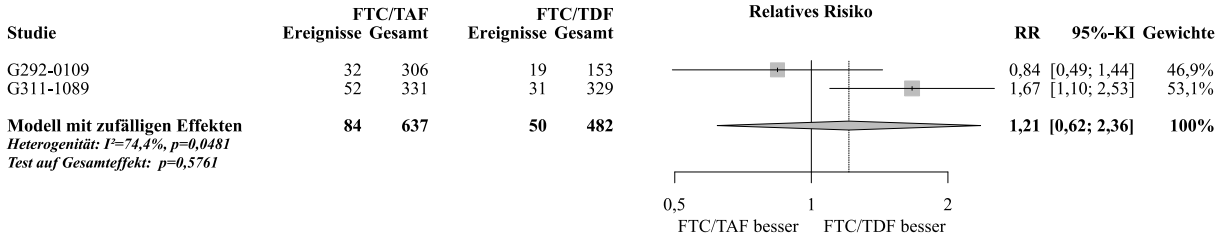


Abbildung 271: Meta-Analyse zu Hospitalisierungen aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Hospitalisierungen** zeigt – bei heterogener Datenlage (p=0,0472; I^2=74,6%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,24 [0,58; 2,66], p=0,5740). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 271).

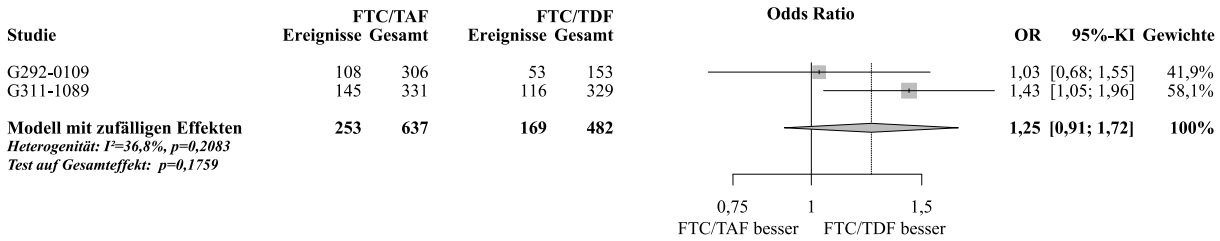


Abbildung 272: Meta-Analyse zu Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

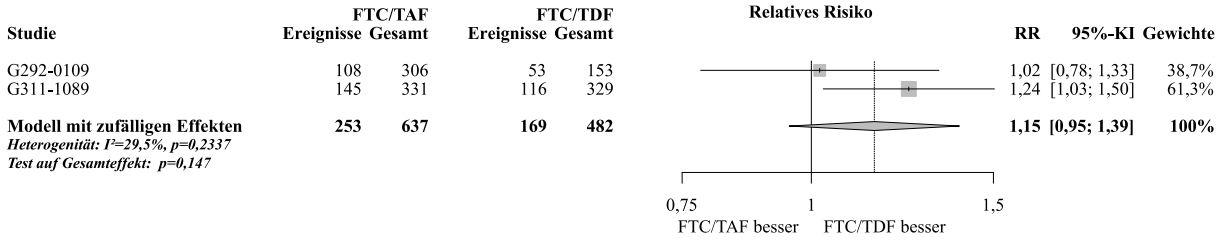


Abbildung 273: Meta-Analyse zu Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,2083; I^2=36,8%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,25 [0,91; 1,72], p=0,1759). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 273).

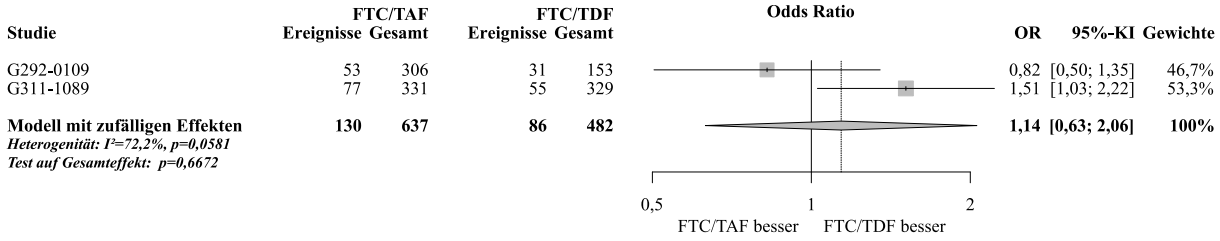


Abbildung 274: Meta-Analyse zu Ungeplante Besuche beim Spezialisten aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

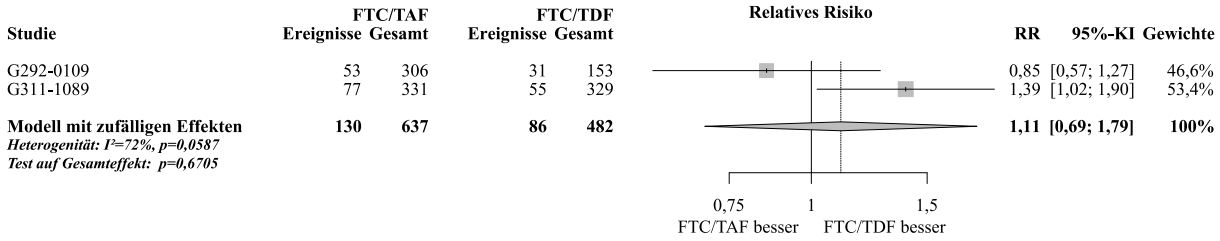


Abbildung 275: Meta-Analyse zu Ungeplante Besuche beim Spezialisten aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **Ungeplante Besuche beim Spezialisten** zeigt – bei heterogener Datenlage (p=0,0581; I^2=72,2%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,14 [0,63; 2,06], p=0,6672). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des RR (siehe Abbildung 275).

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

Woche 48

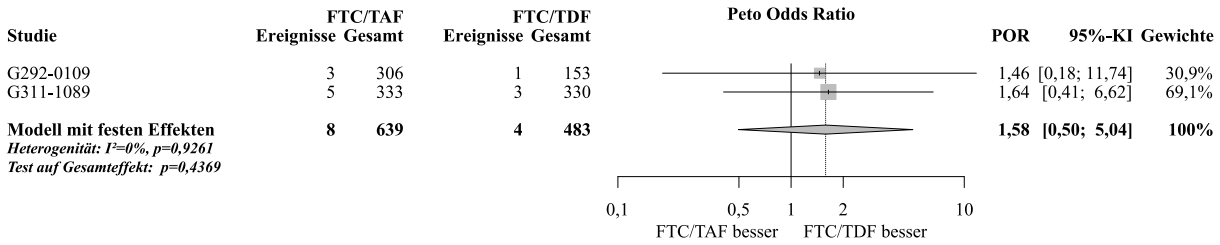


Abbildung 276: Meta-Analyse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

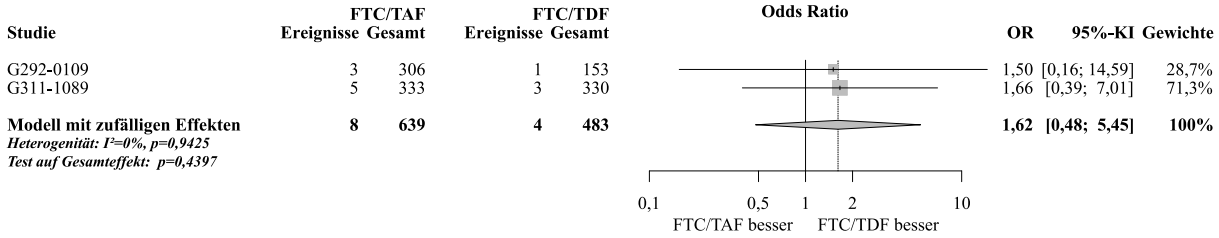


Abbildung 277: Meta-Analyse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

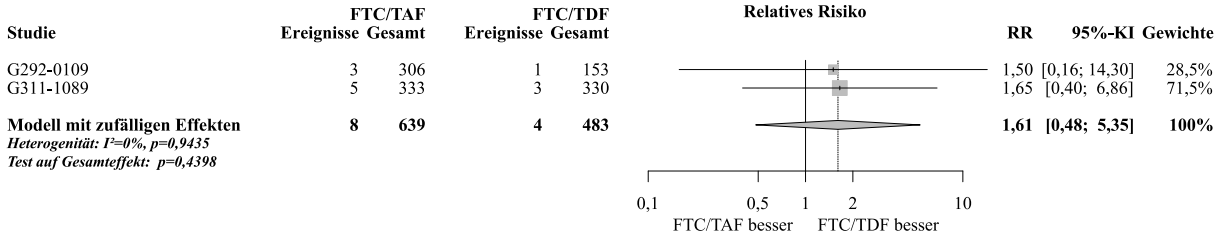


Abbildung 278: Meta-Analyse zu AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Die Meta-Analyse zu **AIDS-definierenden Ereignissen (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)** zeigt – bei homogener Datenlage (p=0,9261; I^2=0%) – keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,58 [0,50; 5,04], p=0,4369). Dies zeigt auch die Meta-Analyse unter Verwendung des OR (siehe Abbildung 277) bzw. RR (siehe Abbildung 278).

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 [24]. Im Rahmen der ärztlichen Betreuung unter einer antiretroviralen Therapie werden unerwünschte Ereignisse oder therapiebedingte Nebenwirkungen regelhaft erfasst. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Nierenerkrankungen wie die CKD gehören zu den häufigsten nicht-infektiösen Komplikationen der HIV-Infektion. Da Nierenerkrankungen zwar schwerwiegend, aber bis in die späten Stadien hinein häufig klinisch asymptomatisch sind, ist die frühe Diagnosestellung

einer CKD mittels renaler Surrogate essentiell, um klinische Komplikationen und Progression zu Nierenversagen und Tod zu vermeiden; entsprechend klinisch bedeutsam sind damit auch frühe Veränderungen von eGFR und Proteinurie als Marker der CKD. Vor diesem Hintergrund werden regelmäßige Kontrollen von Nierenfunktion und Proteinausscheidung breit empfohlen, um Nierenfunktionsstörungen oder Proteinurie, und damit strukturelle Nierenschädigungen, frühzeitig zu erkennen [8, 139, 157, 160-162]; mit den Leitlinien der IDSA existieren sogar spezifische Leitlinien zum Management der CKD bei HIV-Infizierten [65]. Die Nierenfunktion wird dabei in der Regel auf Basis Serum-Kreatinin-basierter Formeln als errechnete glomeruläre Filtrationsrate, kurz eGFR, dies zumeist als $eGFR_{CG}$ (Kreatinin-Clearance) oder zuweilen als $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$, bestimmt. Eine sichere Veränderung der eGFR im Sinne einer Verschlechterung der Nierenfunktion kann angenommen werden, wenn die GFR um mehr als 25% im Vergleich zu Baseline abfällt. Des Weiteren wird ein dauerhafter Abfall der GFR um mehr als 5 mL/min/1,73m^2 pro Jahr als schnell progredient bewertet [62].

Genau wie die Nierenfunktion sollte auch die Proteinausscheidung bei HIV-Infizierten regelmäßig monitoriert werden: Bei Vorliegen einer Proteinurie als frühem Marker für strukturelle Nierenschädigungen lassen sich aus der Art des Proteins Rückschlüsse auf die Lokalisation des Schadens schließen – so sind hochmolekulare Proteine wie Albumin Marker für einen glomerulären Schaden, während niedermolekulare Proteine wie B2M und RBP auf tubuläre Schäden hinweisen. Hinsichtlich der zu bestimmenden Marker wird die Erfassung von UACR und UPCR empfohlen: Nach KDIGO stellt die Albuminurie den primär empfohlenen Marker dar, da es spezifischer und empfindlicher für die Bewertung der Permeabilität des Glomerulums ist [62]. Die EACS empfiehlt für das renale Monitoring bei HIV-Infizierten primär die UPCR, da die UACR im Wesentlichen glomeruläre Störungen erfasst, nicht jedoch die unter antiretroviraler Therapie (beispielsweise bei TDF [59]) relevante medikamenten-assoziierte tubuläre Toxizität [8]. Analog der Empfehlungen der IDSA definieren Reynes et al. die Cut-Offs als UACR ≥30 mg/g oder UPCR ≥200 mg/g mit einer Albumin/ Protein-Ratio im Urin von mindestens 0,4 [163]; für B2M gilt als Grenzwert 1 mg/g Kreatinin.

Die regelmäßige Kontrolle von Nierenfunktion und Proteinausscheidung, wie sie in den einzelnen Studien angewandt wurden, gehört auch in Deutschland zur Routine: So empfiehlt beispielweise die DAGNÄ bei HIV-Infizierten ein regelmäßiges renales Monitoring im Hinblick auf Nierenfunktion und Proteinausscheidung [67].

Entsprechend sind die Resultate auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Mehrere Kohortenstudien und Querschnittsuntersuchungen fanden bei HIV-Infizierten eine im Vergleich zur nach Alter, Rasse und Geschlecht gematchten Normalbevölkerung pathologisch verminderte Knochendichte (Osteopenie) [73, 74]: Mit einer Prävalenz von ca. 65-70% ist die Osteopenie bei HIV-Infizierten rund doppelt so häufig wie bei nicht HIV-Infizierten; die Osteoporoseprävalenz bei HIV-infizierten Menschen ist mit 15% etwa dreimal so hoch wie die bei nicht-HIV-Infizierten, und auch osteoporotische Frakturen scheinen bei HIV-Infizierten unabhängig vom Geschlecht nahezu dreimal höher zu sein. Die Ursache für

die geringe Knochendichte ist multifaktoriell und scheint eine komplexe Interaktion zwischen HIV-Infektion und traditionellen Risikofaktoren, verstärkt durch die Folge der chronischen Infektion, externen Parametern und assoziierten Faktoren der antiretroviralen Therapie zu sein.

Entsprechend den Angaben auf der Internetseite des Osteoporose Selbsthilfegruppen Dachverbands e.V. ist die einzige Möglichkeit der frühen Osteoporose-Diagnosestellung vor dem Auftreten von Frakturen die Quantifizierung der Knochendichte. Die bevorzugte Methode zur Messung der Knochendichte ist die DXA-Methode in verschiedenen Arealen des Skelettes, um die unterschiedlichen Knochenstrukturen entsprechend abzubilden (üblicherweise in Hüfte bzw. proximaler Oberschenkelknochen und Lendenwirbelsäule) [77-79]. Die Bestimmung der Knochendichte in der Hüfte und in der Wirbelsäule mittels DXA, wie sie in den Studien angewandt wurden, gehört auch in Deutschland zur Routine in der Knochendichtemessung und entsprechend sind die Resultate 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.

Die Subgruppenanalysen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

4.3.1.3.2.1 Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Für Studie G299-0102 werden keine Subgruppenanalysen dargestellt, da diese Studie nicht zur Nutzenableitung herangezogen wird (Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.1.1). Aus Vollständigkeitsgründen wurden sie dennoch durchgeführt und sind in Modul 5 abgelegt [164].

A priori waren in den Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111 folgende Subgruppenanalysen zu dem primären Endpunkt definiert:

Tabelle 4-214: Präspezifizierte Subgruppenanalysen in den eingeschlossenen Studien

Subgruppen-variable	**G292-0102**	**G292-0104**	**G292-0111**	**Für die Nutzenbewertung herangezogene Kategorisierung**
Alter	<40 Jahre ≥40 Jahre	<50 Jahre ≥50 Jahre	<50 Jahre ≥50 Jahre	<50 Jahre ≥50 Jahre
Geschlecht	männlich weiblich	männlich weiblich	männlich weiblich	männlich weiblich
Rasse	schwarz nicht-schwarz	schwarz nicht-schwarz	schwarz nicht-schwarz	kaukasisch nicht-kaukasisch
Ausgangs-viruslast	≤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	<200 ≥200
Region	-	USA ex-USA	USA ex-USA	USA ex-USA
Zentren	-	-	-	-
Adhärenz	<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

Diese Subgruppenanalysen werden für folgende Endpunkte durchgeführt:

- Wirksamkeit:
  - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score
- Veränderung EQ VAS

- 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)
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
  - Nierenerkrankungen
    - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
    - Nierenfunktionsstörungen
      - Veränderung $eGFR_{CG}$
      - Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$
    - Strukturelle Nierenschädigungen
      - Veränderung UACR
      - Veränderung UPCR
      - Veränderung U-RBP:CR
      - Veränderung U-B2M:CR
  - Augenerkrankungen (SOC)
  - Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen
    - Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)
    - Osteoporose (PT)
    - Osteopenie (PT)
    - Prozentuale Veränderungen Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule

Für den Endpunkt Mortalität werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da in den Studien zum zbAM nur sehr wenige dieser Ereignisse auftraten. Außerdem werden für das Health Utilization Assessment und AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da diese Endpunkte lediglich ergänzend dargestellt wurden. Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT) ist ein HLT unter der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, für die Subgruppenanalysen

durchgeführt werden. Separate Subgruppenanalysen zu dem HLT werden daher nicht durchgeführt. Des Weiteren werden keine Subgruppenanalysen für Veränderung EQ-5D-3L Index Score, Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Keine Veränderung), Abnahme $eGFR_{CG} \geq 25\%$, Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr} \geq 25\%$, Verschlechterung/ Verbesserung UACR und UPCR, Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte und in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) und Knochendichte-Abnahme in der Hüfte und in der Wirbelsäule >5% durchgeführt; diese Parameter werden mit der Erfassung der potentiellen Interaktionen durch Subgruppenanalysen zu den jeweils als übergeordnet anzusehenden Analysen abgedeckt.

Detaillierte Ergebnisse werden für Virologisches Ansprechen (primärer Endpunkt in allen eingeschlossenen Studien) für alle durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. Für die weiteren Endpunkte werden Ergebnisse zu Subgruppenanalysen, deren Interaktionstest einen Beleg bzw. Hinweis auf Effektmodifikation ($p<0,20$) zeigen, detailliert beschrieben.

Aufgrund der Tatsache, dass mehrere Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen werden, ist es notwendig, eine einheitliche Kategorisierung der Subgruppen in allen Studien 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, sofern diese nicht natürlich vorgegeben sind, bzw. der Verzicht auf präspezifizierte Subgruppenanalysen wird im Folgenden erläutert.

Alter: Da in den beiden großen Studien G292-0104 und G292-0111 ein Alters-Cut-off von 50 Jahren präspezifiziert wurden, wird dieser Cut-off hier für die Meta-Analyse der Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111 übernommen.

Rasse: Da in Deutschland der Großteil der Bevölkerung kaukasischer Herkunft ist, scheint eine isolierte Betrachtung der kaukasischen Patienten im Hinblick auf die Übertragbarkeit der Daten auf den deutschen Versorgungskontext 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.

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 […]“ [34].

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 [165]. 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.

In allen Studien zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten wurde der Cut-off für die Subgruppen nach CD4-Zellzahl zu Baseline auf 200 Zellen/µL festgelegt. Dies wird hier aufgrund der dargestellten medizinischen Rationale und der Präspezifizierung so übernommen. Darüber hinaus stellt die Kategorisierung nach </≥200 Zellen/µL mittlerweile die im Grunde einzige medizinisch begründbare Rationale dar: Die in früheren Studien häufig gewählte Cut-Off bei 350 Zellen/µL begründete sich primär in den damals gültigen Leitlinien-Empfehlungen zum Therapiebeginn auf Basis der vorliegenden Evidenz zum verbesserten klinischen Outcome. Mittlerweile wird der Therapiebeginn in allen relevanten Leitlinien CD4-zellunabhängig empfohlen, so dass die Wahl eines anderen Cut-Offs als 200 Zellen/µL im Grunde willkürlich wäre.

Länder/ Region: In den Studien G292-0104 und G292-0111 waren Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Region (USA vs. ex-USA), präspezifiziert. Entsprechend wird diese Kategorisierung hier übernommen. Studie G292-0102 wurde lediglich in den USA und Puerto Rico durchgeführt. Somit sind Subgruppenanalysen nach Region bzw. Länder für diese Studie nicht sinnvoll und werden nicht durchgeführt.

Zentren: In allen 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 demnach verzichtet.

Adhärenz: In den Studien wurden Subgruppenanalysen nach Adhärenz durchgeführt. Allerdings ist die Adhärenz 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 Vergleich von FTC/TAF mit FTC/TDF 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).

Subgruppenergebnisse, die auf einer signifikant heterogenen 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.

Grundsätzlich erscheint eine biologische Plausibilität von Effektmodifikationen vor allem durch die Subgruppenvariablen Geschlecht und Region in der vorliegenden Fragestellung fraglich: TAF ist ebenso wie TDF ein Prodrug der intrazellulär wirksamen Substanz Tenofovir. Aufgrund der in Modul 2, Abschnitt 2.1.2 ausführlich beschriebenen pharmakokinetisch deutlich unterschiedlichen Formulierung weist TAF im Vergleich zu TDF ein günstigeres renales und ossäres Verträglichkeitsprofil auf; zudem ist aufgrund der innovativen Formulierung nur rund 1/10 an Substanz notwendig, was zu einer deutlich geringeren Substanzexposition und damit potentiell zu einem günstigeren Nebenwirkungsprofil führt. Diese Aspekte sind jedoch interindividuell weder im Hinblick auf Geschlecht noch auf Region unterschiedlich:

- Im Hinblick auf geschlechtsspezifische Unterschiede beschreibt auch der G-BA, dass „vor dem Hintergrund der bisherigen Erfahrungen in der HIV-Therapie ein geschlechtsspezifischer Unterschied virusbiologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründet erscheint“ [141]. So werden bei der HIV-Infektion und der antiretroviralen Therapie zwar durchaus ganz allgemeine geschlechtsspezifische Unterschiede beschrieben – diese finden sich beispielsweise bei der bei Frauen generell etwas niedrigeren Viruslast, den generell etwas niedrigeren Ansprechraten

und den generell etwas höheren Abbruchraten. Allerdings sind die Unterschiede in der Regel nicht substanzspezifisch[23], und gerade auch für TDF und damit das intrazellulär wirksame Tenofovir liegen ebenso wenig wie für FTC Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit oder des Nebenwirkungsprofils vor.

- Die Aussagekraft der Subgruppenanalysen nach Region (USA vs. ex-USA) ist insofern begrenzt, als dass auch in den USA vorwiegend kaukasische Patienten eingeschlossen wurden, und sich damit keine Unterschiede hinsichtlich der Population zwischen den Regionen ergeben, die einen Unterschied biologisch plausibel erklären könnten.

Eine tatsächliche Effektmodifikation ist durch die Subgruppenvariablen Geschlecht und Region somit nicht zu erwarten; entsprechend werden diese als nicht fazitrelevant erachtet.

In Studie G292-0111 hatte ein FTC/TAF-Patient zu Baseline keine Messung der CD4-Zellzahl, weswegen er in der Subgruppenanalyse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline, nicht berücksichtigt wird.

[23] Ausnahme NVP: Eine Therapie mit NVP sollte bei Frauen nicht begonnen werden, wenn die CD4-Zellzahl bei mehr als 250 CD4-Zellen/mm^3 liegt, da sich dadurch das Risiko für Hepatotoxizität und Hautreaktionen deutlich erhöht – dem gegenüber liegt der entsprechende Grenzwert für Männer bei 400 CD4-Zellen/mm^3 [166-170].

4.3.1.3.2.1.1 Übersicht der durchgeführten Interaktionstests für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Tabelle 4-215: p-Werte der Interaktionstests zu dem Vergleich von FTC/TAF vs. FTC/TDF, jeweils in Kombination mit EVG/co (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, basierend auf dem OR, POR oder MD, Woche 48)

Studie G292-0102, G292-0104, G292-0111	**p-Wert des Interaktionstests**					
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Rasse**	**Ausgangsviruslast**	**CD4-Zellzahl zu Baseline**	**Region**[a]
Virologisches Ansprechen[b]	0,6706	0,2141	0,2016	**0,0346**	**0,0869**	0,8042
Veränderung CD4-Zellzahl						
Unter Einschluss der Studie G292-0102[c]	0,7191	0,4786	0,8518	0,8461	0,6372	0,3708
Unter Ausschluss der Studie G292-0102	0,8196	0,8131	0,8138	0,6784	**0,1797**	0,3708
Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung)[a]	0,4173	0,7714	0,2925	0,4813	0,8169	0,3956
Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung)[a]	0,5767	0,7430	0,7414	0,9107	**0,0989**	0,5658
Veränderung EQ VAS[a]	0,4231	0,4123	0,3921	0,9385	0,4151	0,9096
Mortalität	aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt					
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,5047	0,7544	0,8912	0,6732	0,9780	0,2633
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,2604	**0,1567**	0,3028	0,3845	0,5195	0,5968
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	0,9150	0,6428	**0,0832**	0,8594	**0,1295**	0,9372

Studie G292-0102, G292-0104, G292-0111	**p-Wert des Interaktionstests**					
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Rasse**	**Ausgangsviruslast**	**CD4-Zellzahl zu Baseline**	**Region[a]**
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse[d]	0,3140	0,2065	0,8909	0,2816	**0,0229**	**0,0223**
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	**0,1686**	0,9590	0,2811	0,3286	0,3973	0,8361
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	0,8700	0,5121	0,6573	0,7783	0,9550	0,5524
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	0,3385	0,9967	0,4731	**0,1209**	0,4578	0,7679
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	0,5570	0,7314	0,8725	0,7408	0,2814	0,2826
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)						
Unter Einschluss der Studie G292-0102	**0,0251**	0,9977	0,6631	0,6104	0,5445	0,4933
Unter Ausschluss der Studie G292-0102	**0,0411**	0,7356	0,7330	0,7600	0,5917	0,4933
Veränderung $eGFR_{CG}$	0,6553	**0,0424**	0,9084	0,6392	0,7209	0,2091
Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$	0,8174	**0,0563**	0,9160	0,8377	0,9820	**0,1470**
Veränderung UACR	**0,0725**	**0,0127**	0,8992	0,8728	0,9034	**0,0079**
Veränderung UPCR	**0,0969**	**0,0372**	0,7811	0,9757	0,8400	**0,0598**
Veränderung U-RBP:CR	0,3697	0,7607	**0,1311**	0,5634	0,7288	**0,0952**
Veränderung U-B2M:CR						

Studie G292-0102, G292-0104, G292-0111	**p-Wert des Interaktionstests**					
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Rasse**	**Ausgangsviruslast**	**CD4-Zellzahl zu Baseline**	**Region**[a]
Unter Einschluss der Studie G292-0102	**0,1585**	**0,1934**	0,3605	0,8136	0,8353	0,7666
Unter Ausschluss der Studie G292-0102	0,3891	0,2731	0,7589	0,8675	0,7743	0,7666
Augenerkrankungen (SOC)						
Unter Einschluss der Studie G292-0102	0,7748	0,6105	0,2081	0,7038	0,2266	0,4763
Unter Ausschluss der Studie G292-0102	0,5097	0,7297	0,2017	0,4758	**0,1546**	0,4763
Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)[d]	**0,0800**	0,3485	0,9804	0,6719	0,3120	0,3964
Osteoporose (PT)	0,9506	0,8475	0,7856	0,5305	0,4601	**0,1223**
Osteopenie (PT)	0,8682	0,4410	0,6645	0,9406	0,5549	0,9527
Veränderung Knochendichte in der Hüfte	0,8576	0,8635	**0,1916**	**0,0691**	0,5598	**0,1707**

Studie G292-0102, G292-0104, G292-0111	**p-Wert des Interaktionstests**					
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Rasse**	**Ausgangsviruslast**	**CD4-Zellzahl zu Baseline**	**Region[a]**
Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule	0,5528	0,2045	**0,0937**	0,5922	0,7441	0,6604

[a] basiert auf den Studien G292-0104 und G292-111

[b] 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.

[c] Für Studie G292-0102 basieren die Subgruppendaten auf dem Woche 48-Datenschnitt. Hier wurde 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.

[d] basierend auf dem POR

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

CD4=Cluster of Differentiation 4, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (Kreatinin-Clearance), $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$=Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI, EQ-5D-3L=EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen, HLGT=High Level Group Term, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse, UACR=Albumin/ Kreatinin-Ratio im Urin, U-B2M:CR=Beta-2-Mikroglobulin/ Kreatinin-Ratio im Urin, UPCR=Protein/ Kreatinin-Ratio im Urin, U-RBP:CR=Retinolbindendes Protein/ Kreatinin-Ratio im Urin, VAS=Visuelle Analogskala

Tabelle 4-216: p-Werte der Interaktionstests zu dem Vergleich von FTC/TAF vs. FTC/TDF, jeweils in Kombination mit EVG/co (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, basierend auf dem OR oder MD, Woche 96)

Studie G292-0104, G292-0111	**p-Wert des Interaktionstests**					
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Rasse**	**Ausgangsviruslast**	**CD4-Zellzahl zu Baseline**	**Region**
Virologisches Ansprechen	0,7613	0,8781	0,7886	0,2939	0,7480	0,7752
Veränderung CD4-Zellzahl	0,2003	**0,1781**	0,6220	**0,1174**	0,3102	0,2284
Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung)	0,2332	0,7804	**0,1273**	0,6945	0,5946	**0,1020**

Studie G292-0104, G292-0111	**p-Wert des Interaktionstests**					
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Rasse**	**Ausgangsviruslast**	**CD4-Zellzahl zu Baseline**	**Region**
Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung)	0,9007	0,8870	0,3846	0,7003	0,2566	0,8296
Veränderung EQ VAS	0,4724	0,3692	0,7225	0,4276	0,9869	0,3567
Mortalität	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt					
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,6924	0,7150	**0,0790**	0,5621	0,3902	**0,1321**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**0,1718**	0,6046	0,7039	0,2271	0,7930	0,5215
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	0,6988	0,8730	0,7251	0,7009	**0,0178**	0,9747
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,4497	0,5665	0,4404	0,4073	**0,1851**	**0,1213**
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	0,4646	0,4859	0,3190	0,3381	**0,1914**	0,9486
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	0,7057	0,4789	0,3478	0,8469	0,8152	0,8630
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	0,3644	0,7775	0,3690	0,2394	0,2710	0,9843
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	0,5236	0,7106	0,8974	0,8623	**0,1891**	0,5739
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	**0,1064**	0,9380	0,6460	0,8572	0,9008	0,2772
Veränderung $eGFR_{CG}$	**0,1345**	0,6634	**0,0741**	0,8636	0,8806	0,7270

Studie G292-0104, G292-0111	**p-Wert des Interaktionstests**					
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Rasse**	**Ausgangsviruslast**	**CD4-Zellzahl zu Baseline**	**Region**
Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$	0,5331	0,4213	**0,0377**	0,5223	0,8993	0,9642
Veränderung UACR	0,3896	**0,0071**	0,5107	0,3862	0,9771	**0,1477**
Veränderung UPCR	0,2921	0,2071	0,7845	0,3100	0,6683	**0,1366**
Veränderung U-RBP:CR	**0,0159**	**0,1713**	**0,0886**	0,9492	0,4063	0,5233
Veränderung U-B2M:CR	**0,0561**	**0,1261**	0,4141	0,2715	0,6465	0,4448
Augenerkrankungen (SOC)	0,8534	0,6995	0,4059	0,5992	**0,0824**	0,5377
Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)	0,2027	0,8891	0,7105	0,8830	0,7017	0,7695
Osteoporose (PT)	0,3935	0,3947	0,7675	0,4556	0,8655	**0,1333**
Osteopenie (PT)	0,6943	0,4130	0,9905	0,9234	0,8540	0,7559
Veränderung Knochendichte in der Hüfte	0,6976	0,5186	0,7162	**0,1063**	0,3792	0,6190
Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule	0,7957	0,2706	0,3922	0,7655	0,8308	0,5677

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

CD4=Cluster of Differentiation 4, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (Kreatinin-Clearance), $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$=Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI, EQ-5D-3L=EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen, HLGT=High Level Group Term, PT=Preferred Term, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse, UACR=Albumin/ Kreatinin-Ratio im Urin, U-B2M:CR=Beta-2-Mikroglobulin/ Kreatinin-Ratio im Urin, UPCR=Protein/ Kreatinin-Ratio im Urin, U-RBP:CR=Retinolbindendes Protein/ Kreatinin-Ratio im Urin, VAS=Visuelle Analogskala

4.3.1.3.2.1.2 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (in Kombination mit EVG/co, Woche 48)

Virologisches Ansprechen (Snapshot)

Da Virologisches Ansprechen in allen eingeschlossenen Studien der primäre Endpunkt war, für den Subgruppenanalysen präspezifiziert wurden, werden zu diesem Endpunkt alle Subgruppenanalysen detailliert dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.3.1).

Es zeigten sich weder für Alter (p=0,6706), Geschlecht (p=0,2141) oder Rasse (p=0,2016) noch für Region (p=0,8042) Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Es besteht jedoch ein Beleg für Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast (p=0,0346). In der Subgruppe der Patienten mit ≤100.000 Kopien/mL beträgt das OR [95%-KI] 1,57 [1,06; 2,32] mit p=0,0228 (Heterogenität: p=0,7168; I^2=0%) und in der Gruppe der Patienten mit >100.000 Kopien/mL beträgt es 0,74 [0,41; 1,32] mit p=0,3075 (Heterogenität: p=0,5754; I^2=0%). In der Gruppe der Patienten mit ≤100.000 Kopien/mL besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Außerdem besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0869). In der Subgruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline <200 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 0,70 [0,34; 1,44] mit p=0,3326 (Heterogenität: p=0,8789; I^2=0%) und in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥200 Zellen/µL beträgt es 1,42 [0,99; 2,03] mit p=0,0574 (Heterogenität: p=0,5845; I^2=0%). Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Veränderung CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation)

In der Meta-Analyse bestand statistische Heterogenität 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. Sollte sich die Heterogenität unter Einschluss der Studie G292-0102 in den Subgruppen erklären, werden diese Ergebnisse zur Zusatznutzenableitung herangezogen. Andernfalls werden die Ergebnisse unter Ausschluss der Studie G292-0102 herangezogen, da diese in der Meta-Analyse zur Gesamtpopulation homogene Ergebnisse zeigten.

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation) unter Einschluss der Studie G292-0102 zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,7191), Geschlecht (p=0,4786), Rasse (p=0,8518), Ausgangsviruslast (p=0,8461), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,6372) oder Region (p=0,3708).

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation) unter Ausschluss der Studie G292-0102 zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,8196), Geschlecht (p=0,8131), Rasse (p=0,8138), Ausgangsviruslast (p=0,6784) oder Region (p=0,3708).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,1797). In der Subgruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline <200 Zellen/µL beträgt die MD [95%-KI] -0,24 [-32,22; 31,74] mit p=0,9881 (Heterogenität: p=0,5932; I^2=0%) und in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥200 Zellen/µL beträgt sie 25,02 [6,61; 43,42] mit p=0,0077 (Heterogenität: p=0,3663; I^2=0%). In der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥200 Zellen/µL besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. Da der Unterschied jedoch nicht klinisch relevant ist (SMD [95%-KI]: 0,14 [0,03; 0,24]), ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L

Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung)

Die Subgruppenanalysen zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,4173), Geschlecht (p=0,7714), Rasse (p=0,2925), Ausgangsviruslast (p=0,4813), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,8169) oder Region (p=0,3956).

Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung)

Die Subgruppenanalysen zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,5767), Geschlecht (p=0,7430), Rasse (p=0,7414), Ausgangsviruslast (p=0,9107) oder Region (p=0,5658).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0989). In der Subgruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline <200 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 1,72 [0,95; 3,10] mit p=0,0712 (Heterogenität: p=0,8151; I^2=0%) und in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥200 Zellen/µL beträgt es 1,00 [0,77; 1,30] mit p=0,9998 (Heterogenität: p=0,9511; I^2=0%). Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Veränderung EQ VAS

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung EQ VAS zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,4231), Geschlecht (p=0,4123), Rasse (p=0,3921), Ausgangsviruslast (p=0,9385), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,4151) oder Region (p=0,9096).

Mortalität

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Die Subgruppenanalysen zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,5047), Geschlecht (p=0,7544), Rasse

(p=0,8912), Ausgangsviruslast (p=0,6732), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,9780) oder Region (p=0,2633).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,2604), Rasse (p=0,3028), Ausgangsviruslast (p=0,3845), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,5195) oder Region (p=0,5968).

Es besteht allerdings ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,1567). In der Gruppe der weiblichen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 0,70 [0,29; 1,67] mit p=0,4242 (Heterogenität: p=0,9160; I^2=0%) und bei männlichen Patienten ergibt es sich zu 1,39 [0,95; 2,04] mit p=0,0887 (Heterogenität: p=0,9326; I^2=0%). 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 Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,9150), Geschlecht (p=0,6428), Ausgangsviruslast (p=0,8594) oder Region (p=0,9372).

Es besteht allerdings ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0832). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 1,39 [0,78; 2,48] mit p=0,2587 (Heterogenität: p=0,2767; I^2=22,2%) und bei nicht-kaukasischen Patienten ergibt es sich zu 0,71 [0,42; 1,18] mit p=0,1809 (Heterogenität: p=0,3357; I^2=8,4%). 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 CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,1295). In der Subgruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline <200 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 2,97 [0,91; 9,66] mit p=0,0711 (Heterogenität: p=0,6881; I^2=0%) und in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥200 Zellen/µL beträgt es 1,00 [0,47; 2,14] mit p=0,9990 (Heterogenität: p=0,0340; I^2=70,4%). Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Die Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,3140), Geschlecht (p=0,2065), Rasse (p=0,8909) oder Ausgangsviruslast (p=0,2816).

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0229). In der Subgruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline <200 Zellen/µL beträgt das POR [95%-KI] 7,09 [0,97; 51,87] mit p=0,0537 (Heterogenität: p=0,9913; I^2=0%) und in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥200 Zellen/µL beträgt es 0,57 [0,24;

1,36] mit p=0,2046 (Heterogenität: p=0,3631; I^2=1,3%). Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Beleg für Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Des Weiteren besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Region (p=0,0223). In der Gruppe der Patienten aus den USA beträgt das POR [95%-KI] 0,26 [0,08; 0,81] mit p=0,0203 (Heterogenität: p=0,9885; I^2=0%) und bei Patienten aus ex-USA ergibt es sich zu 1,97 [0,53; 7,34] mit p=0,3111 (Heterogenität: p=0,6650; I^2=0%). In der Gruppe der Patienten aus USA besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. Da diesem Ergebnis jedoch keine biologisch plausible Rationale zugrunde liegt, wird dieser Beleg für Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Die Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,9590), Rasse (p=0,2811), Ausgangsviruslast (p=0,3286), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,3973) oder Region (p=0,8361).

Jedoch besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1686). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre ergibt sich das OR [95%-KI] zu 1,06 [0,84; 1,32] mit p=0,6411 (Heterogenität: p=0,8178; I^2=0%) und bei Patienten ≥50 Jahre beträgt es 1,71 [0,89; 3,27] mit p=0,1052 (Heterogenität: p=0,3527; I^2=4,1%). Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Die Subgruppenanalysen zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,8700), Geschlecht (p=0,5121), Rasse (p=0,6573), Ausgangsviruslast (p=0,7783), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,9550) oder Region (p=0,5524).

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=0,3385), Geschlecht (p=0,9967), Rasse (p=0,4731), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,4578) oder Region (p=0,7679).

Es besteht allerdings ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast (p=0,1209). Für Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL beträgt das OR [95%-KI]: 1,19 [0,76; 1,88] mit p=0,4401 (Heterogenität: p=0,0685, I^2=62,7%) und bei Patienten mit Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL liegt das OR [95%-KI] bei 0,73 [0,48; 1,11] mit p=0,1469 (Heterogenität: p=0,4376, I^2=0%). Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Die Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,5570), Geschlecht (p=0,7314), Rasse (p=0,8725), Ausgangsviruslast (p=0,7408), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,2814) oder Region (p=0,2826).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

In der Meta-Analyse bestand statistische Heterogenität 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. Sollte sich die Heterogenität unter Einschluss der Studie G292-0102 in den Subgruppen erklären, werden diese Ergebnisse zur Zusatznutzenableitung herangezogen. Andernfalls werden die Ergebnisse unter Ausschluss der Studie G292-0102 herangezogen, da diese in der Meta-Analyse zur Gesamtpopulation homogene Ergebnisse zeigten.

Die Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) unter Einschluss der Studie G292-0102 zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,9977), Rasse (p=0,6631), Ausgangsviruslast (p=0,6104), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,5445) oder Region (p=0,4933).

Es besteht unter Einschluss der Studie G292-0102 ein Beleg für Effektmodifikation durch Alter (p=0,0251). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre ergibt sich das OR [95%-KI] zu 0,94 [0,46; 1,92] mit p=0,8668 (Heterogenität: p=0,1145; I^2=53,9%) und bei Patienten ≥50 Jahre beträgt es 0,19 [0,06; 0,63] mit p=0,0065 (Heterogenität: p=0,9830; I^2=0%). In der Gruppe der Patienten ≥50 Jahre besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. Da die Studien in der Subgruppe der Patienten <50 Jahre heterogene Ergebnisse zeigen und somit die signifikante Heterogenität in der Gesamtpopulation nicht hinreichend erklärt wird, wird dieser Beleg für Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) unter Ausschluss der Studie G292-0102 zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,7356), Rasse (p=0,7330), Ausgangsviruslast (p=0,7600), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,5971) oder Region (p=0,4933).

Es besteht unter Ausschluss der Studie G292-0102 ein Beleg für Effektmodifikation durch Alter (p=0,0411). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre ergibt sich das OR [95%-KI] zu 0,80 [0,53; 1,20] mit p=0,2768 (Heterogenität: p=0,3941; I^2=0%) und bei Patienten ≥50 Jahre beträgt es 0,20 [0,06; 0,71] mit p=0,0124 (Heterogenität: p=0,8875; I^2=0%). In der Gruppe der Patienten ≥50 Jahre besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Nierenfunktionsstörungen

Veränderung $eGFR_{CG}$

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung $eGFR_{CG}$ zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,6553), Rasse (p=0,9084), Ausgangsviruslast (p=0,6392), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,7209) oder Region (p=0,2091).

Es besteht allerdings ein Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,0424). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt die MD [95%-KI] 4,06 [2,58; 5,55] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,6829; I^2=0%,). Bei den weiblichen Patienten beträgt die MD [95%-KI] 8,84 [4,47; 13,20] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,9465; I^2=0%). Da dies eine quantitative Interaktion ist, wird dieser Beleg für Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,8174), Rasse (p=0,9160), Ausgangsviruslast (p=0,8377) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,9820).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,0563). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt die MD [95%-KI] 2,51 [1,35; 3,66] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,5936; I^2=0%) und bei weiblichen Patienten ergibt sie sich zu 5,89 [2,61; 9,17] mit p=0,0004. (Heterogenität: p=0,5183; I^2=0%). Da dies eine quantitative Interaktion ist, wird dieser Hinweis auf Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Außerdem besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region (p=0,1470). In der Gruppe der Patienten aus den USA beträgt die MD [95%-KI] 2,21 [0,68; 3,73] mit p=0,0045 (Heterogenität: p=0,5642; I^2=0%); bei Patienten aus ex-USA beträgt die MD [95%-KI] 3,88 [2,21; 5,56] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,8157; I^2=0%). Da dies eine quantitative Interaktion ist, wird dieser Hinweis auf Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Strukturelle Nierenschädigungen

Veränderung UACR

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung UACR zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,8992), Ausgangsviruslast (p=0,8728) oder CD4-Zellzahl (p=0,9034).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,0725). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt die MD [95%-KI] -1,05 [-5,11; 3,01] mit p=0,6130 (Heterogenität: p=0,3371; I^2=8%). Bei Patienten ≥50 Jahre beträgt die MD [95%-KI] -6,74 [-11,45; -2,04] mit p=0,0050 (Heterogenität: p=0,4761; I^2=0%). In der Gruppe der Patienten ≥50 Jahre besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Außerdem besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,0127). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt die MD [95%-KI] 4,36 [-1,77; 10,50] mit p=0,1635

(Heterogenität: p=0,8213; I^2=0%). Bei den weiblichen Patienten beträgt die MD [95%-KI] -11,69 [-22,73; -0,65] mit p=0,0379 (Heterogenität: p=0,8294; I^2=0%). In der Gruppe der weiblichen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. Da diesem Ergebnis jedoch keine biologisch plausible Rationale zugrunde liegt, wird dieser Beleg für Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Ein weiterer Beleg für Effektmodifikation besteht durch Region (p=0,0079). In der Gruppe der Patienten aus den USA beträgt die MD [95%-KI] 7,88 [-0,39; 16,15] mit p=0,0620 (Heterogenität: p=0,7169; I^2=0%) und bei Patienten aus ex-USA ergibt sie sich zu -6,71 [-13,59; 0,17] mit p=0,0560 (Heterogenität: p=0,9595; I^2=0%). Da diesem Ergebnis jedoch keine biologisch plausible Rationale zugrunde liegt, wird dieser Beleg für Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Veränderung UPCR

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung UPCR zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,7811), Ausgangsviruslast (p=0,9757) oder CD4-Zellzahl (p=0,8400).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,0969). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt die MD [95%-KI] -6,70 [-19,00; 5,59] mit p=0,2852 (Heterogenität: p=0,9303; I^2=0%). Bei Patienten ≥50 Jahre beträgt die MD [95%-KI] -29,20 [-52,74; -5,66] mit p=0,0150 (Heterogenität: p=0,5370; I^2=0%). In der Gruppe der Patienten ≥50 Jahre besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Außerdem besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,0372). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt die MD [95%-KI] -0,02 [-12,41; 12,38] mit p=0,9977 (Heterogenität: p=0,7946; I^2=0%). Bei den weiblichen Patienten beträgt die MD [95%-KI] -46,52 [-88,46; -4,58] mit p=0,0297 (Heterogenität: p=0,3648; I^2=0%). In der Gruppe der weiblichen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. Da diesem Ergebnis jedoch keine biologisch plausible Rationale zugrunde liegt, wird dieser Beleg für Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Ein weiterer Hinweis auf Effektmodifikation besteht durch Region (p=0,0598). In der Gruppe der Patienten aus den USA beträgt die MD [95%-KI] -0,49 [-16,64; 15,65] mit p=0,9521 (Heterogenität: p=0,7019; I^2=0%). Bei Patienten aus ex-USA ergibt sie sich zu -24,02 [-42,45; -5,59] mit p=0,0106 (Heterogenität: p=0,6623; I^2=0%). Bei Patienten aus ex-USA besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Da diesem Ergebnis jedoch keine biologisch plausible Rationale zugrunde liegt, wird dieser Beleg für Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Veränderung U-RBP:CR

In der Meta-Analyse bestand statistische Heterogenität für die Gesamtpopulation. Die Subgruppenanalysen zu Veränderung U-RBP:CR zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,3697), Geschlecht (p=0,7607), Ausgangsviruslast (p=0,5634) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,7288).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,1311). In der Gruppe der kaukasischen Patienten Jahre beträgt die MD [95%-KI] -162,43 [-271,10; -53,76] mit p=0,0034 (Heterogenität: p=0,1470; I^2=47,9%). Bei nicht-kaukasischen liegt sie bei -29,38 [-163,62; 104,87] mit p=0,6680 (Heterogenität: p=0,2560; I^2=26,6%). In der Gruppe der kaukasischen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. Da dieses Ergebnis jedoch auf statistisch signifikant heterogenen Ergebnissen basiert und somit die Heterogenität in der Gesamtpopulation nicht hinreichend erklärt wird, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Ein weiterer Hinweis auf Effektmodifikation besteht durch Region (p=0,0952). In der Gruppe der Patienten aus den USA beträgt die MD [95%-KI] -216,56 [-331,76; -101,37] mit p=0,0002 (Heterogenität: p=0,3743; I^2=0%); bei Patienten aus ex-USA ergibt sie sich zu -111,23 [-156,40; -66,06] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,3325; I^2=0%). Da diesem Ergebnis jedoch keine biologisch plausible Rationale zugrunde liegt, wird dieser Hinweis auf Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Veränderung U-B2M:CR

In der Meta-Analyse bestand statistische Heterogenität 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. Sollte sich die Heterogenität unter Einschluss der Studie G292-0102 in den Subgruppen erklären, werden diese Ergebnisse zur Zusatznutzenableitung herangezogen. Andernfalls werden die Ergebnisse unter Ausschluss der Studie G292-0102 herangezogen, da diese in der Meta-Analyse zur Gesamtpopulation homogene Ergebnisse zeigten.

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung U-B2M:CR zeigten unter Einschluss der Studie G292-0102 keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,3605), Ausgangsviruslast (p=0,8136), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,8353) oder Region (p=0,7666).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1585). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt die MD [95%-KI] -270,69 [-615,20; 73,83] mit p=0,1236 (Heterogenität: p=0,0342; I^2=70,4%). Bei Patienten ≥50 Jahre beträgt die MD [95%-KI] -801,57 [-1.454,06; -149,09] mit p=0,0160 (Heterogenität: p=0,2923; I^2=18,7%). In der Gruppe der Patienten ≥50 Jahre besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Da die Studien in der Subgruppe der Patienten <50 Jahre heterogene Ergebnisse zeigen und somit die signifikante Heterogenität in der Gesamtpopulation nicht hinreichend erklärt wird, wird dieser Hinweis auf Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Außerdem besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,1934). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt die MD [95%-KI] -345,94 [-622,26; -69,62] mit p=0,0141 (Heterogenität: p=0,0683; I^2=62,7%). Bei den weiblichen Patienten beträgt die MD [95%-KI] -1.335,46 [-2.800,75; 129,82] mit p=0,0740 (Heterogenität: p=0,6455; I^2=0%). In der Gruppe der männlichen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Da die Studien in der Subgruppe der männlichen Patienten heterogene Ergebnisse zeigen und somit die signifikante Heterogenität in der Gesamtpopulation nicht hinreichend erklärt wird, wird dieser Hinweis auf Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung U-B2M:CR zeigten unter Ausschluss der Studie G292-0102 keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,3891), Geschlecht (p=0,2731), Rasse (p=0,7589), Ausgangsviruslast (p=0,8675), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,7743) oder Region (p=0,7666).

Augenerkrankungen (SOC)

In der Meta-Analyse bestand statistische Heterogenität 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. Sollte sich die Heterogenität unter Einschluss der Studie G292-0102 in den Subgruppen erklären, werden diese Ergebnisse zur Zusatznutzenableitung herangezogen. Andernfalls werden die Ergebnisse unter Ausschluss der Studie G292-0102 herangezogen, da diese in der Meta-Analyse zur Gesamtpopulation homogene Ergebnisse zeigten.

Die Subgruppenanalysen zu Augenerkrankungen (SOC) unter Einschluss der Studie G292-0102 zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,7748), Geschlecht (p=0,6105), Rasse (p=0,2081), Ausgangsviruslast (p=0,7038), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,2266) oder Region (p=0,4763).

Die Subgruppenanalysen zu Augenerkrankungen (SOC) unter Ausschluss der Studie G292-0102 zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,5097), Geschlecht (p=0,7297), Rasse (p=0,2017), Ausgangsviruslast (p=0,4758) oder Region (p=0,4763).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,1546). In der Subgruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline <200 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 1,93 [0,69; 5,44] mit p=0,2133 (Heterogenität: p=0,7248; I^2=0%) und in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥200 Zellen/µL beträgt es 0,86 [0,58; 1,28] mit p=0,4656 (Heterogenität: p=0,3884; I^2=0%). Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Die Subgruppenanalysen zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,3485), Rasse (p=0,9804),

Ausgangsviruslast (p=0,6719), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,3120) oder Region (p=0,3964).

Es besteht allerdings ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,0800). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre ergibt sich das POR [95%-KI] zu 0,85 [0,38; 1,88] mit p=0,6860 (Heterogenität: p=0,9180; I^2=0%) und bei Patienten ≥50 Jahre beträgt es 0,12 [0,02; 0,92] mit p=0,0412 (Heterogenität: p=0,6760; I^2=0%). Bei Patienten ≥50 Jahre besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Osteoporose (PT)

Die Subgruppenanalysen zu Osteoporose (PT) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,9506), Geschlecht (p=0,8475), Rasse (p=0,7856), Ausgangsviruslast (p=0,5305) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,4601)

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region (p=0,1223). In der Gruppe der Patienten aus den USA beträgt das OR [95%-KI] 0,44 [0,13; 1,44] mit p=0,1758 (Heterogenität: p=0,8406; I^2=0%); bei Patienten aus ex-USA ergibt es sich zu 1,72 [0,49; 6,07] mit p=0,3968 (Heterogenität: p=0,5468; I^2=0%). Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Osteopenie (PT)

Die Subgruppenanalysen zu Osteopenie (PT) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,8682), Geschlecht (p=0,4410), Rasse (p=0,6645), Ausgangsviruslast (p=0,9406), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,5549) oder Region (p=0,9527).

Veränderungen der Knochendichte

Veränderung Knochendichte in der Hüfte

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung Knochendichte in der Hüfte zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,8576), Geschlecht (p=0,8635) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,5598).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,1916). In der Gruppe der kaukasischen Patienten Jahre beträgt die MD [95%-KI] 2,35 [1,94; 2,77] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,6068; I^2=0%) und die SMD [95%-KI] 0,70 [0,55; 085]. Bei nicht-kaukasischen Patienten liegt sie bei 1,97 [1,57; 2,37] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,8329; I^2=0%) und die SMD [95%-KI] liegt bei 0,71 [0,56; 0,86]. Da dies eine quantitative Interaktion ist, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Außerdem besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast (p=0,0691). In der Subgruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL beträgt die MD [95%-KI] 2,01 [1,71; 2,31] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,5062; I^2=0%) und die SMD

[95%-KI] 0,72 [0,56; 0,87]. Bei Patienten mit Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL beträgt die MD [95%-KI] 2,78 [2,01; 3,56] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,8612; I^2=0%) und die SMD [95%-KI] 0,70 [0,50; 0,91]. Da dies eine quantitative Interaktion ist, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Ein weiterer Hinweis auf Effektmodifikation besteht durch Region (p=0,1707). In der Gruppe der Patienten aus den USA beträgt die MD [95%-KI] 2,33 [1,89; 2,77] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,5813; I^2=0%) und die SMD [95%-KI] 0,66 [0,53; 0,79]. Bei Patienten aus ex-USA ergibt sie sich zu 1,91 [1,52; 2,31] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,6679; I^2=0%) und die SMD [95%-KI] zu 0,75 [0,59; 0,91]. Da dies eine quantitative Interaktion ist, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,5528), Geschlecht (p=0,2045), Ausgangsviruslast (p=0,5922), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,7441) oder Region (p=0,6604).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0937). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt die MD [95%-KI] 1,43 [1,04; 1,83] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,4870; I^2=0%) und die SMD [95%-KI] 0,44 [0,32; 0,56]. Bei nicht-kaukasischen Patienten liegt sie bei 1,93 [1,50; 2,37] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,8417; I^2=0%) und die SMD [95%-KI] bei 0,64 [0,50; 0,79]. Da dies eine quantitative Interaktion ist, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

4.3.1.3.2.1.3 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (in Kombination mit EVG/co, Woche 96)

Virologisches Ansprechen (Snapshot)

Da Virologisches Ansprechen in allen eingeschlossenen Studien der primäre Endpunkt war, für den Subgruppenanalysen präspezifiziert wurden, werden hier alle Subgruppenanalysen detailliert dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.4.1).

Die Subgruppenanalysen zu Virologisches Ansprechen zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,7613), Geschlecht (p=0,8781), Rasse (p=0,7886), Ausgangsviruslast (p=0,2939), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,7480) oder Region (p=0,7752).

Veränderung CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation)

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,2003), Rasse (p=0,6220), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,3102) oder Region (p=0,2284).

Es besteht allerdings ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,1781). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt die MD [95%-KI] 10,26 [-9,51; 30,03] mit p=0,3090 (Heterogenität: p=0,4595; I^2=0%) und bei weiblichen Patienten ergibt sie sich zu 46,88 [-2,61; 96,38] mit p=0,0634 (Heterogenität: p=0,9686; I^2=0%). 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=0,1174). In der Subgruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL beträgt die MD [95%-KI] -9,51 [-44,88; 25,86] mit p=0,5981 (Heterogenität: p=0,5986; I^2=0%) und bei Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL beträgt die MD [95%-KI] 23,37 [2,32; 44,42] mit p=0,0295 (Heterogenität: p=0,5486; I^2=0%) und die SMD [95%-KI] 0,12 [0,01; 0,22]. Zwar besteht in der Subgruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, da dieser jedoch nicht klinisch relevant ist, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L

Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung)

Die Subgruppenanalysen zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,2332), Geschlecht (p=0,7804), Ausgangsviruslast (p=0,6945) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,5946).

Es besteht allerdings ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,1273). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 1,03 [0,72; 1,45] mit p=0,8880 (Heterogenität: p=0,4461; I^2=0%) und bei nicht-kaukasischen Patienten ergibt es sich zu 1,79 [0,96; 3,36] mit p=0,0687 (Heterogenität: p=0,1683; I^2=47,3%). 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 Region (p=0,1020). In der Gruppe der Patienten aus den USA beträgt das OR [95%-KI] 1,05 [0,76; 1,46] mit p=0,7675 (Heterogenität: p=0,7939; I^2=0%) und bei Patienten aus ex-USA ergibt es sich zu 1,96 [1,00; 3,83] mit p=0,0490 (Heterogenität: p=0,1890; I^2=42%). In der Gruppe der Patienten aus den ex-USA besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von FTC/TAF. Da diesem Ergebnis jedoch keine biologisch plausible Rationale zugrunde liegt, wird dieser Hinweis auf Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung)

Die Subgruppenanalysen zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,9007), Geschlecht (p=0,8870), Rasse (p=0,3846), Ausgangsviruslast (p=0,7003), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,2566) oder Region (p=0,8296).

Veränderung EQ VAS

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung EQ VAS zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,4724), Geschlecht (p=0,3692), Rasse (p=0,7225), Ausgangsviruslast (p=0,4276), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,9869) oder Region (p=0,3567).

Zwar zeigte sich hinsichtlich Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung) ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region. Da diesem Ergebnis jedoch keine biologisch plausible Rationale zugrunde liegt, wird dieser Hinweis auf Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft. Zudem spiegelt sich dieses Ergebnis weder bei der Verbesserung noch bei der EQ VAS wider. Da dieser Hinweis außerdem nur zu Woche 96 besteht, wird dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht in der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Mortalität

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Die Subgruppenanalysen zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,6924), Geschlecht (p=0,7150), Ausgangsviruslast (p=0,5621) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,3902).

Es besteht allerdings ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0790). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 0,50 [0,27; 0,91] mit p=0,0233 (Heterogenität: p=0,9006; I^2=0%) und bei nicht-kaukasischen Patienten ergibt es sich zu 1,04 [0,60; 1,81] mit p=0,8974 (Heterogenität: p=0,5393; I^2=0%). In der Gruppe der kaukasischen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Außerdem besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region (p=0,1321). In der Gruppe der Patienten aus den USA beträgt das OR [95%-KI] 0,56 [0,32; 0,96] mit p=0,0346 (Heterogenität: p=0,7688; I^2=0%) und bei Patienten aus ex-USA ergibt es sich zu 1,05 [0,56; 1,96] mit p=0,8743 (Heterogenität: p=0,4186; I^2=0%). In der Gruppe der Patienten aus den USA besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. Da diesem Ergebnis jedoch keine biologisch plausible Rationale zugrunde liegt, wird dieser Hinweis auf Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigten keine Hinweise oder Belege für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,6046), Rasse (p=0,7039), Ausgangsviruslast (p=0,2271), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,7930) oder Region (p=0,5215).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1718). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre ergibt sich das OR [95%-KI] zu 1,25 [0,90; 1,74] mit p=0,1892 (Heterogenität: p=0,8550; I^2=0%) und bei Patienten ≥50 Jahre beträgt es 0,67 [0,29; 1,54] mit p=0,3446 (Heterogenität: p=0,9147; I^2=0%). 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=0,6988), Geschlecht (p=0,8730), Rasse (p=0,7251), Ausgangsviruslast (p=0,7009) oder Region (p=0,9747).

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0178). In der Subgruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline <200 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 3,89 [1,38; 10,97] mit p=0,0103 (Heterogenität: p=0,5971; I^2=0%) und in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥200 Zellen/µL beträgt es 0,91 [0,50; 1,66] mit p=0,7698 (Heterogenität: p=0,0558; I^2=72,7%). In der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline <200 Zellen/µL besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von FTC/TAF. Da die Studien in der Subgruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥200 Zellen/µL, in die deutlich mehr Patienten eingeschlossen wurden und die somit aussagekräftiger ist, heterogene Ergebnisse zeigen und somit die signifikante Heterogenität in der Gesamtpopulation nicht hinreichend erklärt wird, wird dieser Beleg für Effektmodifikation als Zufallsbefund und entsprechend nicht fazitrelevant eingestuft. Dies auch vor dem Hintergrund, dass sowohl die Ergebnisse in der Gesamtpopulation als auch in der bei nicht-vorbehandelten Patienten im deutschen Versorgungskontext deutlich relevanteren Subgruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥200 Zellen/µL signifikante Heterogenität aufweisen. Hier ist vor allem auch die geringe Anzahl an Ereignissen als auch die insgesamt geringe Anzahl Patienten in der Subgruppe CD4-Zellzahl zu Baseline <200 Zellen/µL zu berücksichtigen.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Die Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,4497), Geschlecht (p=0,5665), Rasse (p=0,4404) oder die Ausgangsviruslast (p=0,4073).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,1851). In der Subgruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline <200 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 1,53 [0,24; 9,59] mit p=0,6481 (Heterogenität: p=0,8133; I^2=0%) und in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥200 Zellen/µL beträgt es 0,39 [0,16; 0,94] mit p=0,0354 (Heterogenität: p=0,5802; I^2=0%). In der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥200 Zellen/µL besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Des Weiteren besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region (p=0,1213). In der Gruppe der Patienten aus den USA beträgt das OR [95%-KI] 0,28 [0,09; 0,86] mit p=0,0257

(Heterogenität: p=0,9877; I^2=0%) und bei Patienten aus ex-USA ergibt es sich zu 1,00 [0,31; 3,18] mit p=0,9999 (Heterogenität: p=0,5462; I^2=0%). In der Gruppe der Patienten aus den USA besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. Da diesem Ergebnis jedoch keine biologisch plausible Rationale zugrunde liegt, wird dieser Hinweis auf Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Die Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,4646), Geschlecht (p=0,4859), Rasse (p=0,3190), Ausgangsviruslast (p=0,3381) oder Region (p=0,9486).

Jedoch besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,1914). In der Subgruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline <200 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 1,48 [0,84; 2,59] mit p=0,1742 (Heterogenität: p=0,8200; I^2=0%) und in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥200 Zellen/µL beträgt es 0,99 [0,79; 1,24] mit p=0,9032 (Heterogenität: p=0,7694; I^2=0%). Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Die Subgruppenanalysen zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,7057), Geschlecht (p=0,4789), Rasse (p=0,3478), Ausgangsviruslast (p=0,8469), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,8152) oder Region (p=0,8630).

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=0,3644), Geschlecht (p=0,7775), Rasse (p=0,3690), Ausgangsviruslast (p=0,2394), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,2710) oder Region (p=0,9843).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Die Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,5236), Geschlecht (p=0,7106), Rasse (p=0,8974), Ausgangsviruslast (p=0,8623) oder Region (p=0,5739).

Jedoch besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,1891). In der Subgruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline <200 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 1,32 [0,78; 2,23] mit p=0,2932 (Heterogenität: p=0,9115; I^2=0%) und in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥200 Zellen/µL beträgt es 0,91 [0,74; 1,11] mit p=0,3575 (Heterogenität: p=0,4710; I^2=0%). Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Die Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,9380), Rasse (p=0,6460), Ausgangsviruslast (p=0,8572), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,9008) oder Region (p=0,2772).

Es besteht allerdings ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1064). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre ergibt sich das OR [95%-KI] zu 0,77 [0,53; 1,10] mit p=0,1469 (Heterogenität: p=0,3231; I^2=0%) und bei Patienten ≥50 Jahre beträgt es 0,33 [0,12; 0,86] mit p=0,0239 (Heterogenität: p=0,5619; I^2=0%). In der Gruppe der Patienten ≥50 Jahre besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Nierenfunktionsstörungen

Veränderung $eGFR_{CG}$

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung $eGFR_{CG}$ zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,6634), Ausgangsviruslast (p=0,8636), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,8806) oder Region (p=0,7270).

Es besteht allerdings ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1345). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt die MD [95%-KI] 5,56 [3,51; 7,61] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,2727; I^2=16,9%). Bei Patienten ≥50 Jahre beträgt die MD [95%-KI] 9,18 [4,91; 13,46] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,3629; I^2=0%). Da dies eine quantitative Interaktion ist, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Außerdem besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0741). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt die MD [95%-KI] 7,79 [5,49; 10,10] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,5566; I^2=0%). Bei den nicht-kaukasischen Patienten beträgt die MD [95%-KI] 3,73 [-0,09; 7,55] mit p=0,0557 (Heterogenität: p=0,1373; I^2=54,7%). Für die kaukasischen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,5331), Geschlecht (p=0,4213), Ausgangsviruslast (p=0,5223), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,8993) oder Region (p=0,9642).

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0377). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt die MD [95%-KI] 4,06 [2,55; 5,57] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,3643; I^2=0%). Bei den nicht-kaukasischen Patienten beträgt die MD [95%-KI] 1,44 [-0,52; 3,40] mit p=0,1500 (Heterogenität: p=0,5823; I^2=0%). Für die kaukasischen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Strukturelle Nierenschädigungen

Veränderung UACR

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung UACR zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,3896), Rasse (p=0,5107), Ausgangsviruslast (p=0,3862) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,9771).

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,0071). In der Gruppe der weiblichen Patienten beträgt die MD [95%-KI] -20,74 [-35,50; -5,98] mit p=0,0059 (Heterogenität: p=0,7967; I^2=0%). Bei den männlichen Patienten beträgt die MD [95%-KI] 1,89 [-5,41; 9,18] mit p=0,6123 (Heterogenität: p=0,6101; I^2=0%). Für die weiblichen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF. Da diesem Ergebnis jedoch keine biologisch plausible Rationale zugrunde liegt, wird dieser Beleg für Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Weiterhin besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region (p=0,1477). In der Gruppe der Patienten aus den USA beträgt die MD [95%-KI] 2,30 [-8,46; 13,06] mit p=0,6750 (Heterogenität: p=0,5626; I^2=0%). Bei Patienten aus ex-USA ergibt sie sich zu -6,96 [-13,40; -0,52] mit p=0,0342 (Heterogenität: p=0,8683; I^2=0%). Für die Patienten aus ex-USA besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF. Da diesem Ergebnis jedoch keine biologisch plausible Rationale zugrunde liegt, wird dieser Hinweis auf Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Veränderung UPCR

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung UPCR zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,2921), Geschlecht (p=0,2071), Rasse (p=0,7845), Ausgangsviruslast (p=0,3100) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,6683).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region (p=0,1366). In der Gruppe der Patienten aus den USA beträgt die MD [95%-KI] -14,24 [-31,32; 2,84] mit p=0,1023 (Heterogenität: p=0,4674; I^2=0%). Bei Patienten aus ex-USA ergibt sie sich zu -33,38 [-51,92; -14,84] mit p=0,0004 (Heterogenität: p=0,4435; I^2=0%). Für die Patienten aus ex-USA besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF. Da diesem Ergebnis jedoch keine biologisch plausible Rationale zugrunde liegt, wird dieser Hinweis auf Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Veränderung U-RBP:CR

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung U-RBP:CR zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast (p=0,9492), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,4063) oder Region (p=0,5233).

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Alter (p=0,0159). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt die MD [95%-KI] -260,66 [-377,33; -144,00] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,8878; I^2=0%). Bei Patienten ≥50 Jahre beträgt die MD [95%-

KI] -1.074,15 [-1.725,12; -423,18] mit p=0,0012 (Heterogenität: p=0,9485; I^2=0%). Da dies eine quantitative Interaktion ist, ist dieser Beleg für Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Außerdem besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,1713). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt die MD [95%-KI] -295,61 [-418,81; -172,40] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,6525; I^2=0%). Bei weiblichen Patienten beträgt die MD [95%-KI] -617,69 [-1.062,38; -173,01] mit p=0,0065 (Heterogenität: p=0,4797; I^2=0%). Da dies eine quantitative Interaktion ist, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Des Weiteren besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0886). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt die MD [95%-KI] -455,69 [-672,36; -239,03] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,4712; I^2=0%). Bei nicht-kaukasischen Patienten beträgt die MD [95%-KI] -219,09 [-384,13; -54,05] mit p=0,0093 (Heterogenität: p=0,1674; I^2=47,5%). Da dies eine quantitative Interaktion ist, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Veränderung U-B2M:CR

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung U-B2M:CR zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,4141), Ausgangsviruslast (p=0,2715), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,6465) oder Region (p=0,4448).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,0561). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt die MD [95%-KI] -663,82 [-1.035,83; -291,81] mit p=0,0005 (Heterogenität: p=0,3560; I^2=0%). Bei Patienten ≥50 Jahre beträgt die MD [95%-KI]: -2.047,98 [-3.418,44; -677,53] mit p=0,0034 (Heterogenität: p=0,8451; I^2=0%). Da dies eine quantitative Interaktion ist, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Außerdem besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,1261). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt die MD [95%-KI] -662,87 [-1.028,91; -296,83] mit p=0,0004 (Heterogenität: p=0,5562; I^2=0%). Bei weiblichen Patienten beträgt die MD [95%-KI] -1.654,01 [-2.870,20; -437,82] mit p=0,0077 (Heterogenität: p=0,8210; I^2=0%). Da dies eine quantitative Interaktion ist, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Augenerkrankungen (SOC)

Die Subgruppenanalysen zu Augenerkrankungen (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,8534), Geschlecht (p=0,6995), Rasse (p=0,4059), Ausgangsviruslast (p=0,5992) oder Region (p=0,5377).

Jedoch besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,0824). In der Subgruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline <200 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 2,13 [0,77; 5,91] mit p=0,1479 (Heterogenität: p=0,8300; I^2=0%) und in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥200 Zellen/µL beträgt es 0,81 [0,54; 1,19] mit p=0,2820 (Heterogenität: p=0,2634; I^2=20,1%). Da somit in keiner

Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Die Subgruppenanalysen zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,2027), Geschlecht (p=0,8891), Rasse (p=0,7105), Ausgangsviruslast (p=0,8830), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,7017) oder Region (p=0,7695).

Osteoporose (PT)

Die Subgruppenanalysen zu Osteoporose (PT) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,3935), Geschlecht (p=0,3947), Rasse (p=0,7675), Ausgangsviruslast (p=0,4556) oder CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,8655).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region (p=0,1333). In der Gruppe der Patienten aus den USA beträgt das OR [95%-KI] 0,39 [0,14; 1,14] mit p=0,0854 (Heterogenität: p=0,4000; I^2=0%) und bei Patienten aus ex-USA ergibt es sich zu 1,26 [0,43; 3,73] mit p=0,6753 (Heterogenität: p=0,2730; I^2=16,8%). Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Osteopenie (PT)

Die Subgruppenanalysen zu Osteopenie (PT) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,6943), Geschlecht (p=0,4130), Rasse (p=0,9905), Ausgangsviruslast (p=0,9234), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,8540) oder Region (p=0,7559).

Veränderungen der Knochendichte

Veränderung Knochendichte in der Hüfte

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung Knochendichte in der Hüfte zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,6976), Geschlecht (p=0,5186), Rasse (p=0,7162), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,3792) oder Region (p=0,6190).

Es besteht allerdings ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast (p=0,1063). In der Subgruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL beträgt die MD [95%-KI] 2,30 [1,90; 2,71] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,8233; I^2=0%) und die SMD [95%-KI] 0,63 [0,51; 0,74]. Bei Patienten mit Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL beträgt die MD [95%-KI] 3,11 [2,22; 4,01] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,5257; I^2=0%) und die SMD [95%-KI] 0,71 [0,50; 0,92]. Da dies eine quantitative Interaktion ist, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,7957), Geschlecht (p=0,2706),

Rasse (p=0,3922), Ausgangsviruslast (p=0,7655), CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,8308) oder Region (p=0,5677).

Abbildung 215 und Abbildung 216 zeigen, dass zwar zu vereinzelten Endpunkten Hinweise bzw. Belege auf Effektmodifikation durch Geschlecht und Region bestehen, diese zeigen sich jedoch nicht konsistent über mehrere Endpunkte hinweg bzw. es gibt keine biologisch plausible Rationale für unterschiedliche Behandlungseffekte in den jeweiligen Subgruppen. Sie werden demnach nicht für die Zusatznutzenableitung herangezogen.

4.3.1.3.2.2 Antiretroviral vorbehandelte Patienten

A priori waren in den Studien zum zbAM folgende Subgruppenanalysen zu dem primären Endpunkt definiert:

Tabelle 4-217: Präspezifizierte Subgruppenanalysen in den eingeschlossenen Studien

Subgruppen-variable	G292-0109[a] (STB-Stratum)	G311-1089	Für die Nutzenbewertung herangezogene Kategorisierung
Alter	<50 Jahre ≥50 Jahre	<50 Jahre ≥50 Jahre	<50 Jahre ≥50 Jahre
Geschlecht	männlich weiblich	männlich weiblich	männlich weiblich
Rasse	schwarz nicht-schwarz	schwarz nicht-schwarz	kaukasisch nicht-kaukasisch
Ethnische Gruppe	-	hispanisch/Latino nicht-hispanisch/Latino	-[b]
Region	USA ex-USA	USA ex-USA	USA ex-USA
Zentren	-	-	-
Kombina-tionspartner	-[c]	PI/b-Regime Andere Regime	PI/b-Regime Andere Regime[d]
Adhärenz	<95% ≥95%	<95% ≥95%	-[e]

[a] Subgruppenanalysen wurden in Studie G292-0109 für die Gesamtpopulation präspezifiziert. Da hier jedoch nur das STB-Stratum betrachtet wird, liegen hier eigentlich keine präspezifizierten Subgruppen vor. Dennoch werden hier die Subgruppen, die für die Gesamtpopulation präspezifiziert wurden, als relevant eingeschätzt und herangezogen.

[b] Zwar wurde in Studie ethnische Gruppe als subgruppenbildende Variable präspezifiziert. Da dies jedoch durch die Variable Rasse abgedeckt wird, werden Subgruppenanalysen, getrennt nach ethnischer Gruppe, nicht dargestellt.

[c] In der Studie wurde vorheriges Regime als Subgruppenfaktor für die Gesamtpopulation präspezifiziert. Hier wird jedoch nur das STB-Stratum betrachtet, was eine Subgruppe dieser Kategorisierung darstellt.

[d] Das STB-Stratum der Studie G292-0109 wird in der Subgruppe „Andere Regime“ berücksichtigt.

[e] Die Adhärenz ist kein valides subgruppenbildendes Merkmal, da sich die in die einzelnen Subgruppen einzuschließenden Patienten erst im Laufe der Studie herausstellen.

/b=Geboostert, PI=Protease-Inhibitor, STB=Stribild

Diese Subgruppenanalysen werden für folgende Endpunkte durchgeführt:

- Wirksamkeit
  - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score
  - Veränderung EQ VAS
  - Veränderung PCS (SF-36)
  - Veränderung MCS (SF-36)
- 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)
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
  - Nierenerkrankungen
    - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
    - Nierenfunktionsstörungen
      - Veränderung $eGFR_{CG}$
      - Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$
    - Strukturelle Nierenschädigungen
      - Veränderung UACR
      - Veränderung UPCR
      - Veränderung U-RBP:CR
      - Veränderung U-B2M:CR
  - Augenerkrankungen (SOC)
  - Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen
    - Knochenfrakturen (HLGT&SMQ bzw. SMQ)

- Osteoporose (PT)
- Osteopenie (PT)
- Prozentuale Veränderungen Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule

Für den Endpunkt Mortalität werden aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Außerdem werden für das Health Utilization Assessment und AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie) keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da diese Endpunkte lediglich ergänzend dargestellt wurden. Nierenversagen und –funktionsstörungen ist ein HLT unter der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Separate Subgruppenanalysen zu dem HLT werden nicht durchgeführt. Des Weiteren werden keine Subgruppenanalysen für Veränderung EQ-5D-3L Index Score, Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Keine Veränderung), Abnahme $eGFR_{CG}$ ≥25%, Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25%, Verschlechterung/ Verbesserung UACR und UPCR, Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte und in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) und Knochendichte-Abnahme in der Hüfte und in der Wirbelsäule >5% durchgeführt; diese Parameter werden mit der Erfassung der potentiellen Interaktionen durch Subgruppenanalysen zu den jeweils als übergeordnet anzusehenden Analysen abgedeckt.

Detaillierte Ergebnisse werden für alle für den primären Endpunkt präspezifizierten relevanten Subgruppenanalysen dargestellt. Für die weiteren Endpunkte werden Ergebnisse zu Subgruppenanalysen, deren Interaktionstest einen Beleg bzw. Hinweis auf Effektmodifikation ($p<0,20$) zeigen, detailliert beschrieben.

Subgruppenanalysen wurden in Studie G292-0109 für die Gesamtpopulation präspezifiziert. Da hier jedoch nur das STB-Stratum betrachtet wird, liegen eigentlich keine präspezifizierten Subgruppenvariablen vor. Dennoch werden hier die Subgruppen, die für die Gesamtpopulation präspezifiziert wurden, als relevant eingeschätzt und herangezogen. In Studie G292-0109 wurden außerdem Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen 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 den Studien präspezifizierte Einteilung in </≥50 Jahre übernommen.

Rasse: Es wurden in den Studien Subgruppenanalysen, stratifiziert nach „black vs. 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 vs. 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 zugrunde.

In den Studien wurden Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Rasse und in Studie G311-1089 auch stratifiziert nach ethnischer Gruppe präspezifiziert. Da die ethnische Gruppe jedoch keinen relevanten subgruppenbildenden Faktor darstellt, wird auf die Darstellung der Ergebnisse, stratifiziert nach ethnischer Gruppe, verzichtet.

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 […]“ [34].

In den vorliegenden Studien 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. Da die Patienten 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/ Region: Für die Subgruppenanalysen nach Ländern werden die in den Studien präspezifizierten Gruppierungen nach Region (USA vs. ex-USA) übernommen.

Zentren: In die Studien wurden jeweils viele 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 demnach verzichtet.

Kombinationspartner: Es werden jeweils Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Kombinationspartner durchgeführt. Die Stratifizierung in Studie G311-1089 erfolgte nicht substanzspezifisch, sondern nach Substanzklassen (Regime mit PI/b [PI/b-haltig] vs. Regime, die keinen PI/b enthalten; oder kurz: PI/b-Regime vs. Andere Regime). Studie G292-0109, für die lediglich das STB-Stratum dargestellt wird, wird in der Subgruppe „Regime, die keinen PI/b enthalten“ berücksichtigt.

Adhärenz: In den Studien 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 FTC/TAF mit FTC/TDF 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).

Subgruppenergebnisse, die auf einer signifikant heterogenen 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 (da in mindestens einem Behandlungsarm ≤1% Ereignisse), werden auch die Interaktionstests basierend auf dem POR berechnet.

Grundsätzlich erscheint eine biologische Plausibilität von Effektmodifikationen vor allem durch die Subgruppenvariablen Geschlecht und Region in der vorliegenden Fragestellung fraglich: TAF ist ebenso wie TDF ein Prodrug der intrazellulär wirksamen Substanz Tenofovir. Aufgrund der in Modul 2, Abschnitt 2.1.2 ausführlich beschriebenen pharmakokinetisch deutlich unterschiedlichen Formulierung weist TAF im Vergleich zu TDF ein günstigeres renales und ossäres Verträglichkeitsprofil auf; zudem ist aufgrund der innovativen Formulierung nur rund 1/10 an Substanz notwendig, was zu einer deutlich geringeren Substanzexposition und damit potentiell zu einem günstigeren Nebenwirkungsprofil führt. Diese Aspekte sind jedoch interindividuell weder im Hinblick auf das Geschlecht noch auf die Region unterschiedlich:

- Im Hinblick auf geschlechtsspezifische Unterschiede beschreibt auch der G-BA, dass „vor dem Hintergrund der bisherigen Erfahrungen in der HIV-Therapie ein geschlechtsspezifischer Unterschied virusbiologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründet erscheint“ [141]. So werden bei der HIV-Infektion und der antiretroviralen Therapie zwar durchaus ganz allgemeine geschlechtsspezifische Unterschiede beschrieben – diese finden sich beispielsweise bei der bei Frauen generell etwas niedrigeren Viruslast, den generell etwas niedrigeren Ansprechraten und den generell etwas höheren Abbruchraten. Allerdings sind die Unterschiede in der Regel nicht substanzspezifisch[24], und gerade auch für TDF und damit das intrazellulär wirksame Tenofovir liegen ebenso wenig wie für FTC Hinweise auf

[24] Ausnahme NVP: Eine Therapie mit NVP sollte bei Frauen nicht begonnen werden, wenn die CD4-Zellzahl bei mehr als 250 CD4-Zellen/mm^3 liegt, da sich dadurch das Risiko für Hepatotoxizität und Hautreaktionen deutlich erhöht – dem gegenüber liegt der entsprechende Grenzwert für Männer bei 400 CD4-Zellen/mm^3 [166-170].

geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit oder des Nebenwirkungsprofils vor.

- Die Aussagekraft der Subgruppenanalysen nach Region (USA vs. ex-USA) ist insofern begrenzt, als dass auch in den USA vorwiegend kaukasische Patienten eingeschlossen wurden, und sich damit keine Unterschiede hinsichtlich der Population zwischen den Regionen ergeben, die einen Unterschied biologisch plausibel erklären könnten.

Eine tatsächliche Effektmodifikation ist durch die Subgruppenvariablen Geschlecht und Region somit nicht zu erwarten; entsprechend werden diese als nicht fazitrelevant erachtet.

Bei den Subgruppenanalysen nach Rasse in Studie G311-1089 wurden ein FTC/TAF- und ein FTC/TDF-Patient nicht berücksichtigt, da für diese Patienten die Nachfrage zur Herkunft nicht erlaubt war.

4.3.1.3.2.2.1 Übersicht der durchgeführten Interaktionstests für antiretroviral vorbehandelte Patienten

Tabelle 4-218: p-Werte der Interaktionstests zu dem Vergleich FTC/TAF vs. FTC/TDF (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, basierend auf dem OR, POR oder MD, Woche 48)

Studie G292-0109 (STB-Stratum), G311-1089	**p-Wert des Interaktionstests**				
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Rasse**	**Region**	**Kombinations-partner**
Virologisches Ansprechen	0,9854	**0,1664**	0,7582	0,7390	**0,1824**
Veränderung CD4-Zellzahl	0,4022	0,8610	0,8692	0,4664	0,6232
Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlech-terung)	**0,1573**	0,7930	0,7466	0,7564	0,2993
Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score(Verbesseru ng)	0,8405	0,9276	0,5949	**0,0890**	0,8348

Studie G292-0109 (STB-Stratum), G311-1089	**p-Wert des Interaktionstests**				
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Rasse**	**Region**	**Kombinations-partner**
Veränderung EQ VAS	0,2595	0,6867	0,6044	0,2297	0,3079
Veränderung PCS (SF-36)	0,3517	0,9339	0,2124	0,2875	0,8677
Veränderung MCS (SF-36)	**0,1012**	0,8656	0,9987	0,7787	0,7257
Mortalität	aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,6410	0,2930	0,9484	**0,1757**	0,6039
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,4820	**0,1933**	0,7748	0,7968	0,4221
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	0,3455	0,2175	0,9755	0,7802	0,8837
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse[a]	0,2001	**0,0997**	0,2103	0,3230	**0,0548**
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	0,3218	0,2579	0,9018	0,4498	**0,0870**
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	0,6588	0,3454	0,9932	0,6544	0,7176
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes (SOC)	0,9139	0,7033	0,4131	0,5049	0,7782
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts(SOC)	0,5234	0,5192	0,7228	0,8733	0,8494
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	0,3984	0,5670	0,5652	0,4470	0,2837
Veränderung $eGFR_{CG}$	0,9133	0,3499	0,3889	0,4330	0,2501
Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$	0,5938	0,2074	**0,1623**	0,7601	0,4610

Studie G292-0109 (STB-Stratum), G311-1089	**p-Wert des Interaktionstests**				
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Rasse**	**Region**	**Kombinations-partner**
Veränderung UACR	0,5637	0,6496	**0,1669**	0,3896	**0,0464**
Veränderung UPCR	0,7159	0,9373	**0,0551**	0,9374	**0,0896**
Veränderung U-RBP:CR	0,2285	**0,0137**	**0,0382**	0,8016	0,9396
Veränderung U-B2M:CR	0,4609	**0,0048**	**0,0025**	0,6383	0,6957
Augenerkran-kungen (SOC)	0,2719	0,4975	0,5207	0,5520	**0,1561**
Knochen-frakturen[a,b]	0,9043	1,000	0,7338	0,2730	**0,0437**
Osteoporose (PT)[a]	0,9703	0,4575	0,9765	0,7579	0,6472
Osteopenie (PT)	**0,1652**	**0,0961**	0,6532	0,6836	**0,1237**
Veränderung Knochendichte in der Hüfte	0,9375	0,3107	**0,1012**	0,5887	0,8635
Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule	**0,1059**	0,5522	0,5958	**0,0464**	0,6857

[a] basierend auf dem POR

[b] G292-0109 basiert auf HLGT&SMQ und G311-1089 basiert auf SMQ

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

CD4=Cluster of Differentiation 4, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (Kreatinin-Clearance), $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$=Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI, EQ-5D-3L=EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen, HLGT=High Level Group Term, MCS=Mentaler Summenscore, PCS=Körperlicher Summenscore, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse, STB=Stribild, UACR=Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin, U-B2M:CR=Beta-2-Mikroglobulin/Kreatinin-Ratio im Urin, UPCR=Protein/Kreatinin-Ratio im Urin, U-RBP:CR=Retinolbindendes Protein/ Kreatinin-Ratio im Urin, VAS=Visuelle Analogskala

4.3.1.3.2.2.2 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen zu antiretroviral vorbehandelten Patienten (Woche 48)

Virologisches Ansprechen (Snapshot)

Virologisches Ansprechen war der primäre Endpunkt. Es zeigten sich weder für Alter (p=0,9854), Rasse (p=0,7852) oder Region (p=0,7390) Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation.

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,1664). In der Gruppe der weiblichen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 3,00 [0,76; 11,81] mit p=0,1161 (Heterogenität: nicht zutreffend, da Schätzung nur auf einer Studie basiert) und bei

männlichen Patienten ergibt es sich zu 1,03 [0,54; 1,96] mit p=0,9292 (Heterogenität: p=0,4542; I^2=0%). 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 Kombinationspartner (p=0,1824). In der Gruppe der Patienten mit PI/b-haltigen Regimen beträgt das OR [95%-KI] 0,86 [0,37; 1,98] mit p=0,7201 (Heterogenität: nicht zutreffend, da Schätzung nur auf einer Studie basiert) und bei Patienten mit Regimen, die keinen PI/b enthalten, ergibt es sich zu 1,89 [0,85; 4,20] mit p=0,1203 (Heterogenität: p=0,7749; I^2=0%). Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Veränderung CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation)

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung CD4-Zellzahl (LOCF-Imputation) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,4022), Geschlecht (p=0,8610), Rasse (p=0,8692), Region (p=0,4664) oder Kombinationspartner (p=0,6232).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L

Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung)

Die Subgruppenanalysen zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,7930), Rasse (p=0,7466), Region (p=0,7564) oder Kombinationspartner (p=0,2993).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1573). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt das OR [95%-KI] 0,77 [0,53; 1,11] mit p=0,1632 (Heterogenität: p=0,4933; I^2=0%) und bei Patienten ≥50 Jahre ergibt es sich zu 1,27 [0,70; 2,31] mit p=0,4240 (Heterogenität: p=0,2531; I^2=23,4%). Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung)

Die Subgruppenanalysen zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,8405), Geschlecht (p=0,9276), Rasse (p=0,5949) oder Kombinationspartner (p=0,8348).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region (p=0,0890). In der Gruppe der Patienten aus den USA beträgt das OR [95%-KI] 1,53 [1,02; 2,31] mit p=0,0422 (Heterogenität: p=0,5333; I^2=0%) und bei Patienten aus ex-USA ergibt es sich zu 0,69 [0,31; 1,57] mit p=0,3778 (Heterogenität: p=0,2767; I^2=15,5%). Bei den Patienten aus den USA besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. Da diesem Ergebnis jedoch keine biologisch plausible Rationale zugrunde liegt, wird dieser Hinweis auf Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Veränderung EQ VAS

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung EQ VAS zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,2595), Geschlecht (p=0,6867), Rasse (p=0,6044), Region (p=0,2297) oder Kombinationspartner (p=0,3079).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36

Veränderung PCS (SF-36)

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung PCS (SF-36) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,3517), Geschlecht (p=0,9339), Rasse (p=0,2124), Region (p=0,2875) oder Kombinationspartner (p=0,8677).

Veränderung MCS (SF-36)

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung MCS (SF-36) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,8656), Rasse (p=0,9987), Region (p=0,7787) oder Kombinationspartner (p=0,7257).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1012). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt die MD [95%-KI] 1,97 [-0,18; 4,13] mit p=0,0732 (Heterogenität: p=0,1401; I^2=54,1%) und bei Patienten ≥50 Jahre ergibt sie sich zu -0,33 [-2,05; 1,38] mit p=0,7033 (Heterogenität: p=0,5347; I^2=0%). Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Mortalität

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in der Studie mit dem zbAM wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Die Subgruppenanalysen zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,6410), Geschlecht (p=0,2930), Rasse (p=0,9484) oder Kombinationspartner (p=0,6039).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region (p=0,1757). In der Gruppe der Patienten aus den USA beträgt das OR [95%-KI] 1,20 [0,84; 1,69] mit p=0,3151 (Heterogenität: p=0,5904; I^2=0%) und bei Patienten aus ex-USA ergibt es sich zu 2,34 [0,94; 5,78] mit p=0,0664 (Heterogenität: p=0,4359; I^2=0%). 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 Schwerwiegende unerwünschte Ereignissen zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,4820), Rasse (p=0,7748), Region (p=0,7968) oder Kombinationspartner (p=0,4221).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,1933). In der Gruppe der weiblichen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 0,27 [0,03; 2,47] mit p=0,2438 (Heterogenität: nicht zutreffend, da Schätzung nur auf einer Studie basiert) und bei männlichen Patienten ergibt es sich zu 1,23 [0,67; 2,28] mit p=0,5052 (Heterogenität: p=0,2762; I^2=15,7%). 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 Unerwünschte Ereignissen Grad 3-4 zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,3455), Geschlecht (p=0,2175), Rasse (p=0,9755), Region (p=0,7802) oder Kombinationspartner (p=0,8837).

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Die Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,2001), Rasse (p=0,2103) oder Region (p=0,3230).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,0997). In der Gruppe der weiblichen Patienten beträgt das POR [95%-KI] 0,15 [0,01; 2,42] mit p=0,1803 (Heterogenität: nicht zutreffend, da Schätzung nur auf einer Studie basiert) und bei männlichen Patienten ergibt es sich zu 1,94 [0,55; 6,85] mit p=0,3019 (Heterogenität: p=0,0070; I^2=86,3%). 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 Kombinationspartner (p=0,0548). In der Gruppe der Patienten mit PI/b-haltigen Regimen beträgt die POR [95%-KI]: 2,71 [0,67; 11,01] mit p=0,1635 (Heterogenität: nicht zutreffend, da Schätzung nur auf einer Studie basiert) und bei Patienten mit Regimen, die keinen PI/b enthalten, ergibt es sich zu 0,24 [0,03; 1,83] mit p=0,1704 (Heterogenität: p=0,1445; I^2=53,0%). Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Die Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,3218), Geschlecht (p=0,2579), Rasse (p=0,9018) oder Region (p=0,4498).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Kombinationspartner (p=0,0870). In der Gruppe der Patienten mit PI/b-haltigen Regimen beträgt das OR [95%-KI] 1,06 [0,59; 1,93] mit p=0,8407 (Heterogenität: nicht zutreffend, da Schätzung nur auf einer Studie basiert) und bei Patienten mit Regimen, die keinen PI/b enthalten, ergibt es sich zu 2,02 [1,32; 3,10] mit p=0,0013 (Heterogenität: p=0,6006; I^2=0%). Bei Patienten mit Regimen, die keinen PI/b

enthalten, besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von FTC/TAF.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Die Subgruppenanalysen zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,6588), Geschlecht (p=0,3454), Rasse (p=0,9932), Region (p=0,6544) oder Kombinationspartner (p=0,7176).

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=0,9139), Geschlecht (p=0,7033), Rasse (p=0,4131), Region (p=0,5049) oder Kombinationspartner (p=0,7782).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Die Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,5234), Geschlecht (p=0,5192), Rasse (p=0,7228), Region (p=0,8733) oder Kombinationspartner (p=0,8494).

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=0,3984), Geschlecht (p=0,5670), Rasse (p=0,5652), Region (p=0,4470) oder Kombinationspartner (p=0,2837).

Nierenfunktionsstörungen

Veränderung $eGFR_{CG}$

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung $eGFR_{CG}$ zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,9133), Geschlecht (p=0,3499), Rasse (p=0,3889), Region (p=0,4330) oder Kombinationspartner (p=0,2501).

Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,5938), Geschlecht (p=0,2074), Region (p=0,7601) oder Kombinationspartner (p=0,4610).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,1623). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt die MD [95%-KI] 3,69 [2,02; 5,35] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,2136; I^2=35,3%) und bei nicht-kaukasischen Patienten ergibt sie sich zu 1,36 [-1,45; 4,17] mit p=0,3421 (Heterogenität: p=0,9168; I^2=0%). Bei kaukasischen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Strukturelle Nierenschädigungen

Veränderung UACR

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung UACR zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,5637), Geschlecht (p=0,6496) oder Region (p=0,3896).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,1669). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt die MD [95%-KI] -8,62 [-14,54; -2,69] mit p=0,0044 (Heterogenität: p=0,3272; I^2=0%) und bei nicht-kaukasischen Patienten ergibt sie sich zu 5,75 [-13,74; 25,24] mit p=0,5631 (Heterogenität: p=0,5982; I^2=0%). Bei kaukasischen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Außerdem besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Kombinationspartner (p=0,0464). In der Gruppe der Patienten mit PI/b-haltigen Regimen beträgt die MD [95%-KI] 5,90 [-6,42; 18,22] mit p=0,3479 (Heterogenität: nicht zutreffend, da Schätzung nur auf einer Studie basiert) und bei Patienten mit Regimen, die keinen PI/b enthalten, ergibt sie sich zu -9,96 [-19,54; -0,38] mit p=0,0416 (Heterogenität: p=0,3922; I^2=0%). Bei Patienten mit Regimen, die keinen PI/b enthalten, besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Für diesen Endpunkt liegt sowohl ein Hinweis (durch Rasse) als auch ein Beleg (durch Kombinationspartner) auf Effektmodifikation vor. Zur Zusatznutzenableitung wird lediglich der Beleg für Effektmodifikation herangezogen. Der Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse ist somit nicht fazitrelevant.

Veränderung UPCR

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung UPCR zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,7159), Geschlecht (p=0,9373) oder Region (p=0,9374).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0551). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt die MD [95%-KI] -41,52 [-62,40; -20,64] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,1417; I^2=53,7%) und bei nicht-kaukasischen Patienten ergibt sie sich zu 3,07 [-37,43; 43,58] mit p=0,8818 (Heterogenität: p=0,4905; I^2=0%). Bei kaukasischen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. Dieses Ergebnis basiert jedoch auf statistisch signifikant heterogenen Ergebnissen.

Außerdem besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Kombinationspartner (p=0,0896). In der Gruppe der Patienten mit PI/b-haltigen Regimen beträgt die MD [95%-KI] 0,00 [-38,28; 38,28] mit p=1,0000 (Heterogenität: nicht zutreffend, da Schätzung nur auf einer Studie basiert) und bei Patienten mit Regimen, die keinen PI/b enthalten, ergibt sie sich zu -37,39 [-57,36; -17,42] mit p=0,0002 (Heterogenität: p=0,3854; I^2=0%). Bei Patienten mit Regimen, die keinen PI/b enthalten, besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Da hier ein Hinweis auf Effekmodifikation durch Kombinationspartner besteht, der auf homogenen Ergebnissen basiert und somit als aussagekräftiger eingeschätzt wird, wird der Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse als nicht fazitrelevant eingestuft.

Veränderung U-RBP:CR

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung U-RBP:CR zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,2285), Region (p=0,8016) oder Kombinationspartner (0,9396).

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,0137). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt die MD [95%-KI] -1.120,32 [-1.611,23; -629,40] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,6599; I^2=0%) und bei weiblichen Patienten ergibt sie sich zu -365,06 [-710,96; -19,16] mit p=0,0386 (Heterogenität: p=0,5967; I^2=0%). Da dies eine quantitative Interaktion ist, wird dieser Beleg für Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Außerdem besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0382). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt die MD [95%-KI] -1.271,22 [-1.843,12; -699,32] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,5931; I^2=0%) und bei nicht-kaukasischen Patienten ergibt sie sich zu -451,46 [-974,73; 71,80] mit p=0,0908 (Heterogenität: p=0,7695; I^2=0%). Bei kaukasischen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Veränderung U-B2M:CR

Die Subgruppenanalysen zu Veränderung U-B2M:CR zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,4609), Region (p=0,6383) oder Kombinationspartner (0,6957).

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,0048). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt die MD [95%-KI] -2.095,21 [-2.916,93; -1.273,49] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,4480; I^2=0%) und bei weiblichen Patienten ergibt sie sich zu -389,91 [-1.242,94; 463,13] mit p=0,3703 (Heterogenität: p=0,3391; I^2=0%). Bei den männlichen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF. Da diesem Ergebnis jedoch keine biologisch plausible Rationale zugrunde liegt, wird dieser Hinweis auf Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Außerdem besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0025). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt die MD [95%-KI] -2.330,79 [-3.300,20; -1.361,38] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,7452; I^2=0%) und bei nicht-kaukasischen Patienten ergibt sie sich zu -567,85 [-1.175,36; 39,65] mit p=0,0669 (Heterogenität: p=0,5938; I^2=0%). Bei kaukasischen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Augenerkrankungen (SOC)

Die Subgruppenanalysen zu Augenerkrankungen (SOC) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,2719), Geschlecht (p=0,4975), Rasse (p=0,5207) oder Region (p=0,5520).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Kombinationspartner (p=0,1561). In der Gruppe der Patienten mit PI/b-haltigen Regimen beträgt das OR [95%-KI] 0,83 [0,27; 2,52] mit p=0,7405 (Heterogenität: nicht zutreffend, da Schätzung nur auf einer Studie basiert) und bei Patienten mit Regimen, die keinen PI/b enthalten, ergibt es sich zu 2,30 [0,97; 5,45] mit p=0,0590 (Heterogenität: p=0,8369; I^2=0%). Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Knochenfrakturen

Die Subgruppenanalysen zu Knochenfrakturen zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,9043), Geschlecht (p=1,000), Rasse (p=0,7338) oder Region (p=0,2730).

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Kombinationspartner (p=0,0437). In der Gruppe der Patienten mit PI/b-haltigen Regimen beträgt das POR [95%-KI] 0,13 [0,01; 2,10] mit p=0,1512 (Heterogenität: nicht zutreffend, da Schätzung nur auf einer Studie basiert) und bei Patienten mit Regimen, die keinen PI/b enthalten, ergibt es sich zu 3,09 [0,83; 11,54] mit p=0,0928 (Heterogenität: p=0,6418; I^2=0%). Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Beleg für Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Osteoporose (PT)

Die Subgruppenanalysen zu Osteoporose (PT) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,9703), Geschlecht (p=0,4575), Rasse (p=0,9765), Region (p=0,7579) oder Kombinationspartner (p=0,6472).

Osteopenie (PT)

Die Subgruppenanalysen zu Osteopenie (PT) zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,6532) oder Region (p=0,6836).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1652). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt das OR [95%-KI] 0,39 [0,09; 1,66] mit p=0,2029 (Heterogenität: p=0,1950; I^2=40,5%) und bei Patienten ≥50 Jahre ergibt es sich zu 1,52 [0,43; 5,31] mit p=0,5148 (Heterogenität: p=0,7053; I^2=0%). 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 Geschlecht (p=0,0961). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 0,92 [0,43; 1,98] mit p=0,8273 (Heterogenität: p=0,7766; I^2=0%) und bei weiblichen Patienten ergibt es sich zu 0,13 [0,01;

1,14] mit p=0,0658 (Heterogenität: p=0,9192; I^2=0%). Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Des Weiteren besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Kombinationspartner (p=0,1237). In der Gruppe der Patienten mit PI/b-haltigen Regimen beträgt das OR [95%-KI] 0,09 [0,00; 1,56] mit p=0,0972 (Heterogenität: nicht zutreffend, da Schätzung nur auf einer Studie basiert) und bei Patienten mit Regimen, die keinen PI/b enthalten, ergibt es sich zu 0,90 [0,42; 1,93] mit p=0,7961 (Heterogenität: p=0,8359; I^2=0%). Da somit in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Veränderungen der Knochendichte

Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte

Die Subgruppenanalysen zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,9375), Geschlecht (p=0,3107), Region (p=0,5887) oder Kombinationspartner (p=0,8635).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,1012). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt die MD [95%-KI] 1,45 [1,07; 1,83] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,8128; I^2=0%, SMD [95%-KI]: 0,56 [0,42; 0,71]) und bei nicht-kaukasischen Patienten ergibt sie sich zu 0,75 [0,02; 1,49] mit p=0,0451 (Heterogenität: p=0,2081; I^2=36,9%; SMD [95%-KI]: 0,28 [-0,07; 0,64]. Da dies eine quantitative Interaktion ist, wird dieser Hinweis auf Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingeschätzt.

Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule

Die Subgruppenanalysen zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule zeigten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,5522), Rasse (p=0,5958) oder Kombinationspartner (p=0,6857).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1059). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt die MD [95%-KI] 1,45 [0,94; 1,97] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,9358; I^2=0%; SMD [95%-KI]: 0,43 [0,27; 0,58]) und bei Patienten ≥50 Jahre ergibt es sich zu 2,57 [1,32; 3,82] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,0849; I^2=66,3%; SMD [95%-KI]: 0,87 [0,35; 1,38]). Da dies eine quantitative Interaktion ist, wird dieser Hinweis auf Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingeschätzt.

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Region (p=0,0464). In der Gruppe der Patienten aus der USA beträgt die MD [95%-KI] 1,57 [1,13; 2,02] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,5609; I^2=0%; SMD [95%-KI]: 0,43 [0,27; 0,58]) und bei Patienten aus ex-USA ergibt es sich zu 2,61 [1,69; 3,52] mit p<0,0001 (Heterogenität: p=0,4372; I^2=0%; SMD [95%-KI]: 0,87 [0,35; 1,38]). Da dies eine quantitative Interaktion ist, wird dieser Hinweis auf Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingeschätzt.

Tabelle 4-218 zeigt, dass zwar zu vereinzelten Endpunkten Hinweise bzw. Belege auf Effektmodifikation durch Geschlecht und Region bestehen, diese zeigen sich jedoch nicht konsistent über mehrere Endpunkte hinweg bzw. es gibt keine biologisch plausible Rationale für unterschiedliche Behandlungseffekte in den jeweiligen Subgruppen. Sie werden demnach nicht für die Zusatznutzenableitung herangezogen.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten (in Kombination mit EVG/co, Woche 48)

4.3.1.3.2.3.1 Subgruppenanalysen zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot])

Tabelle 4-219: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
G292-0102	99	86 (86,9)	51	44 (86,3)	1,05 [0,39; 2,83], 0,9192 1,01 [0,88; 1,15], 0,9198
G292-0104	397	368 (92,7)	385	353 (91,2)	1,15 [0,68; 1,94], 0,5999 1,01 [0,97; 1,05], 0,6001
G292-0111	380	348 (91,6)	368	327 (88,9)	1,36 [0,84; 2,22], 0,2114 1,03 [0,98; 1,08], 0,2116
≥50 Jahre					
G292-0102	13	13 (100)	7	7 (100)	n.b. 1,03 [0,84; 1,26], 0,7880
G292-0104	38	37 (97,4)	47	46 (97,9)	0,80 [0,05; 13,30], 0,8791 0,99 [0,93; 1,06], 0,8802
G292-0111	51	47 (92,2)	67	58 (86,7)	1,82 [0,53; 6,29], 0,3420 1,06 [0,94; 1,20], 0,3216
				p-Wert des Interaktionstest	0,6706 0,8334

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

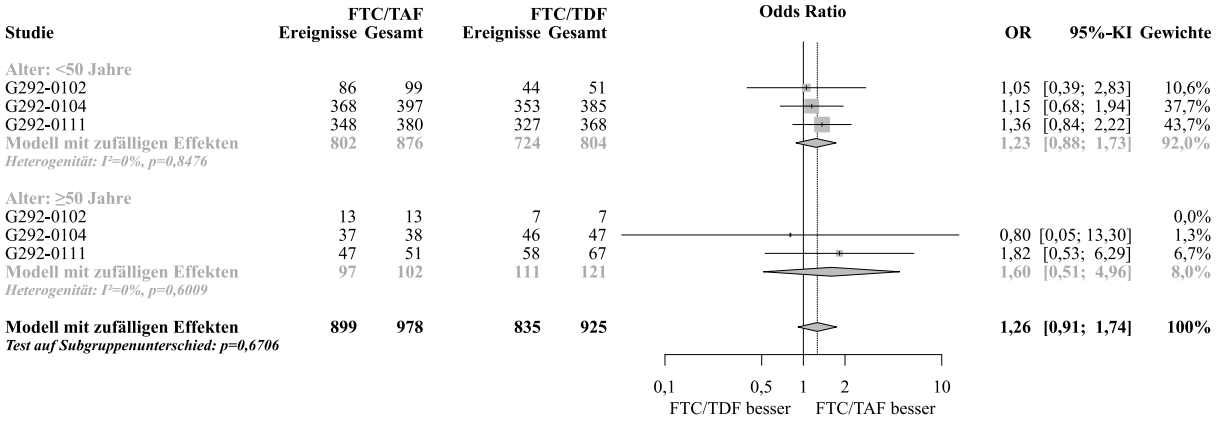


Abbildung 279: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

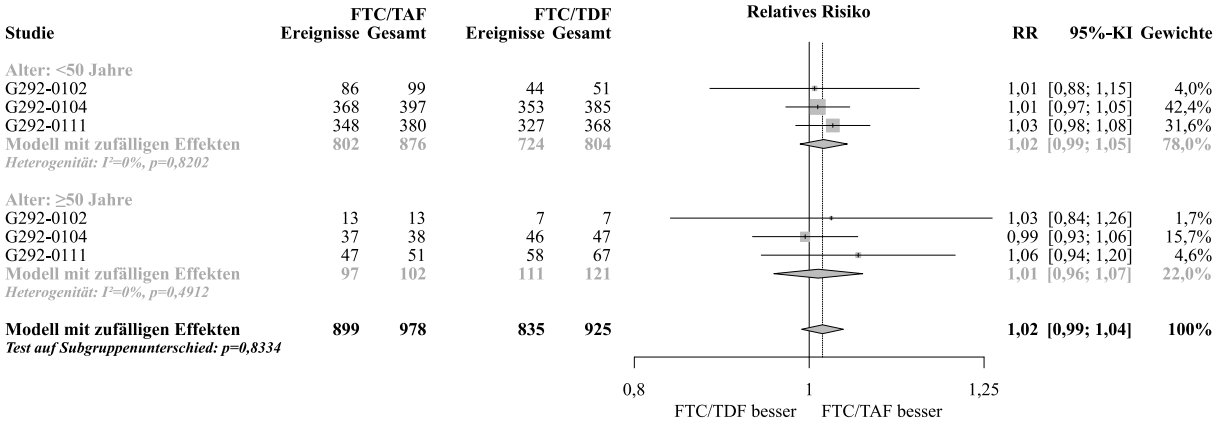


Abbildung 280: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-220: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Männlich					
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
Weiblich					
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
				p-Wert des Interaktionstest	0,2141 0,2543

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

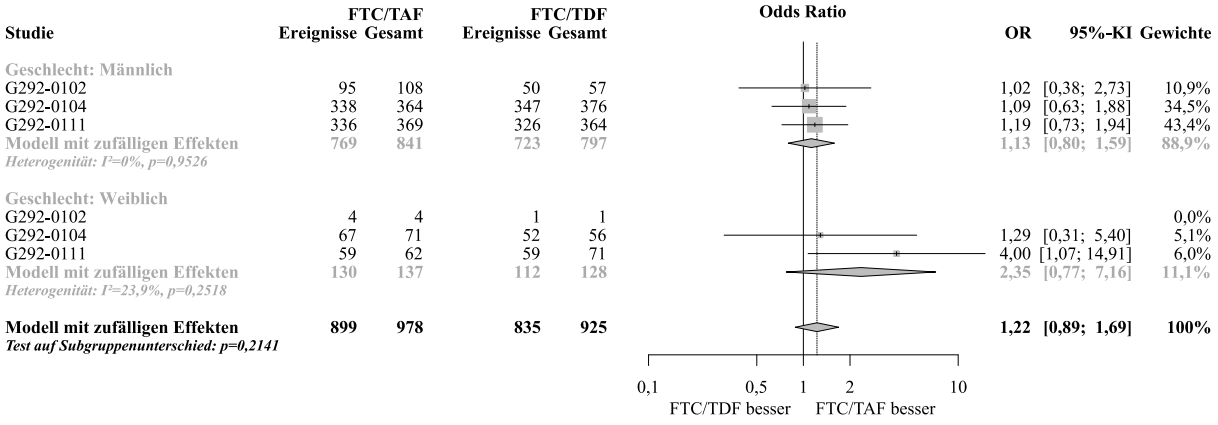


Abbildung 281: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

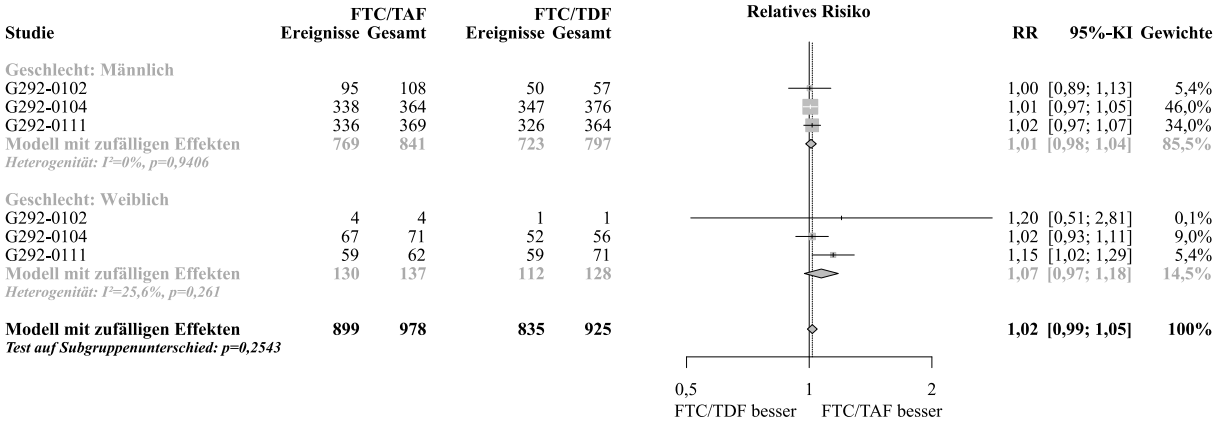


Abbildung 282: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-221: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
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
Nicht-kaukasisch					
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
				p-Wert des Interaktionstest	0,2016 0,0899

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

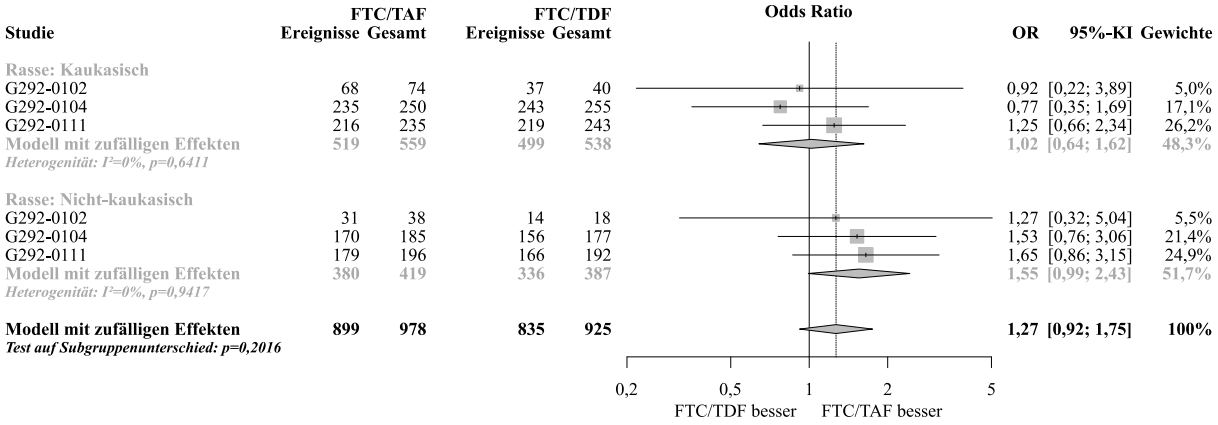


Abbildung 283: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

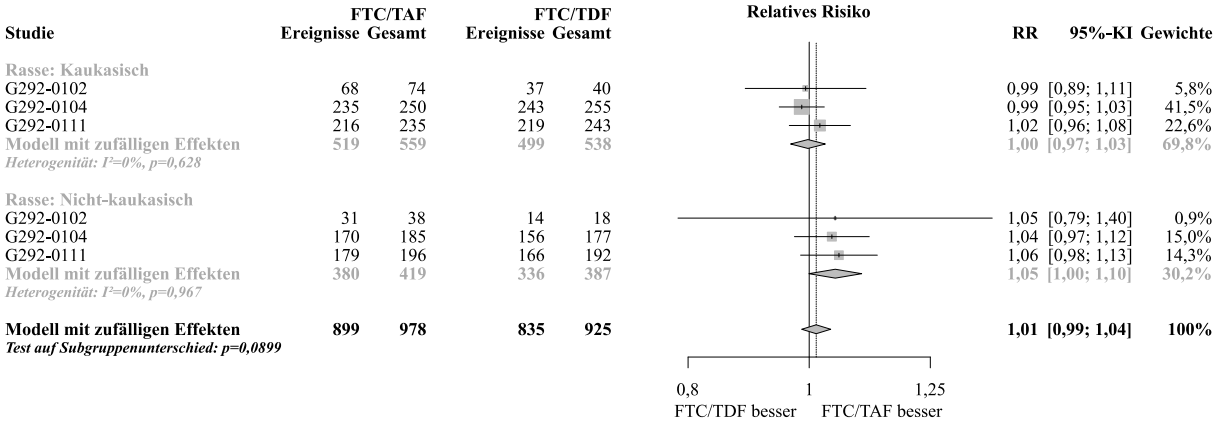


Abbildung 284: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-222: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
≤100.000 Kopien/mL					
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
>100.000 Kopien/mL					
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
				p-Wert des Interaktionstest	0,0346 0,1122

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

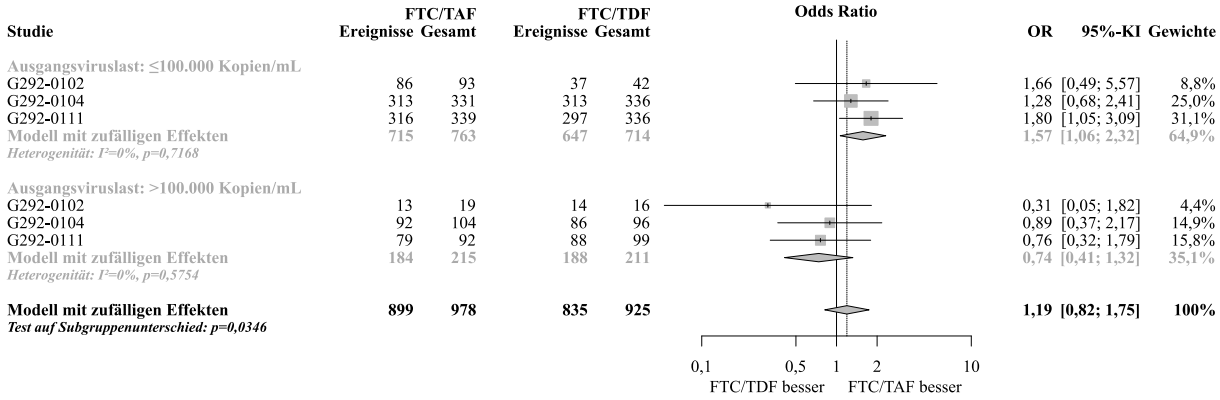


Abbildung 285: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

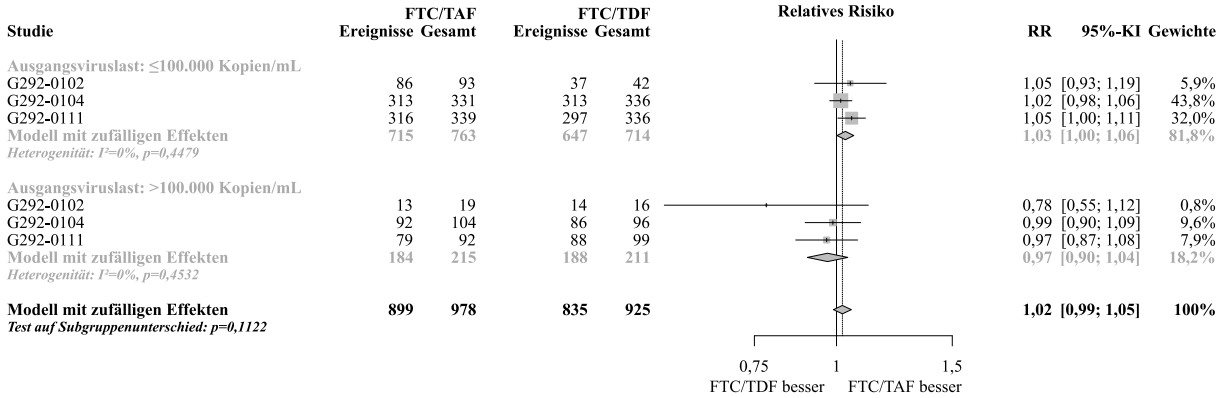


Abbildung 286: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-223: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<200 Zellen/µL					
G292-0102	14	10 (71,4)	11	9 (81,8)	0,56 [0,08; 3,80], 0,5488 0,87 [0,57; 1,35], 0,5386
G292-0104	58	52 (89,7)	53	48 (90,6)	0,90 [0,26; 3,15], 0,8726 0,99 [0,88; 1,12], 0,8723
G292-0111	54	44 (81,5)	64	56 (87,5)	0,63 [0,23; 1,73], 0,3676 0,93 [0,80; 1,09], 0,3746
≥200 Zellen/µL					
G292-0102	98	89 (90,8)	47	42 (89,4)	1,18 [0,37; 3,73], 0,7815 1,02 [0,90; 1,14], 0,7868
G292-0104	377	353 (93,6)	379	351 (92,6)	1,17 [0,67; 2,06], 0,5792 1,01 [0,97; 1,05], 0,5789
G292-0111	376	350 (93,1)	371	329 (88,7)	1,72 [1,03; 2,87], 0,0381 1,05 [1,00; 1,10], 0,0372
				p-Wert des Interaktionstest	0,0869 0,2023

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

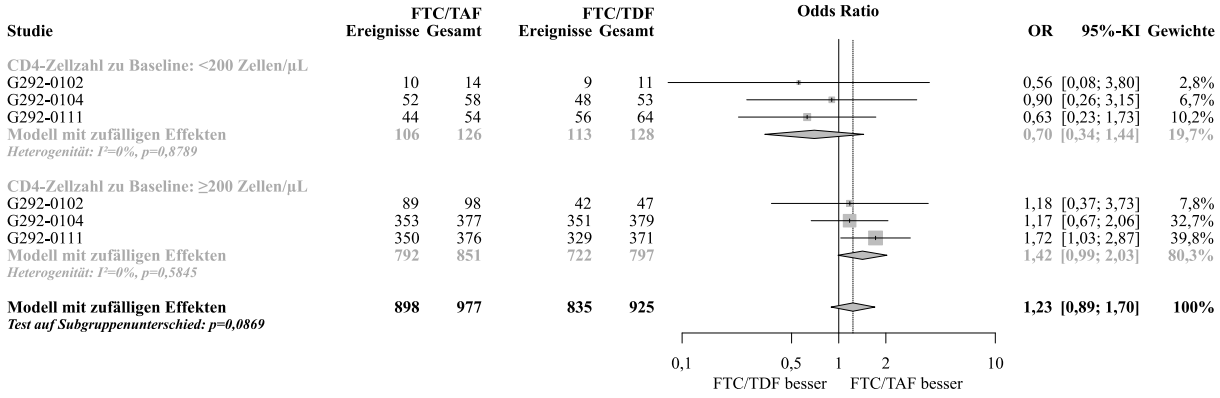


Abbildung 287: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

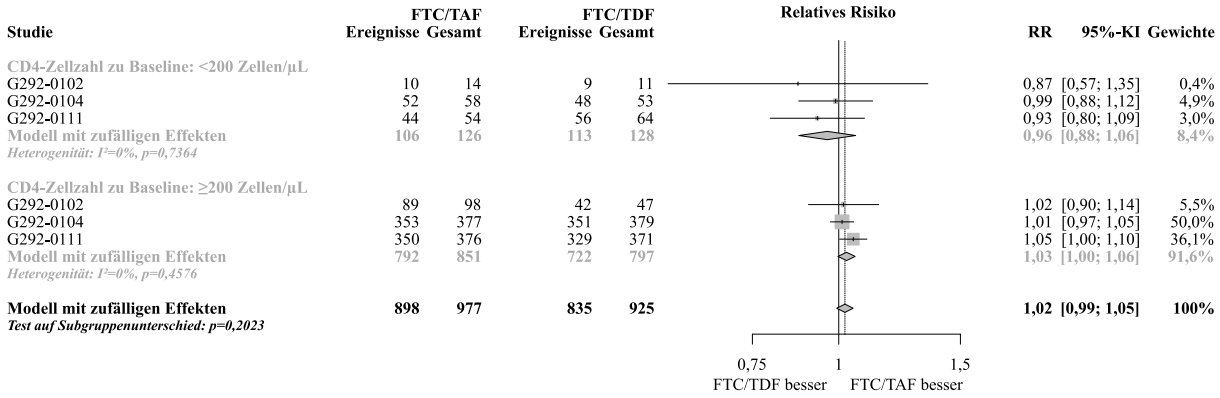


Abbildung 288: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-224: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
USA					
G292-0104	252	231 (91,7)	250	225 (90,0)	1,22 [0,67; 2,25], 0,5181 1,02 [0,96; 1,08], 0,5179
G292-0111	280	253 (90,4)	282	249 (88,3)	1,24 [0,73; 2,13],0,4299 1,02 [0,97; 1,08], 0,4294
ex-USA					
G292-0104	183	174 (95,1)	182	174 (95,6)	0,89 [0,34; 2,36], 0,8129 0,99 [0,95; 1,04], 0,8128
G292-0111	151	142 (94,0)	153	136 (88,9)	1,97 [0,85; 4,58], 0,1137 1,06 [0,99; 1,13], 0,1092
				p-Wert des Interaktionstest	0,8042 0,9918

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

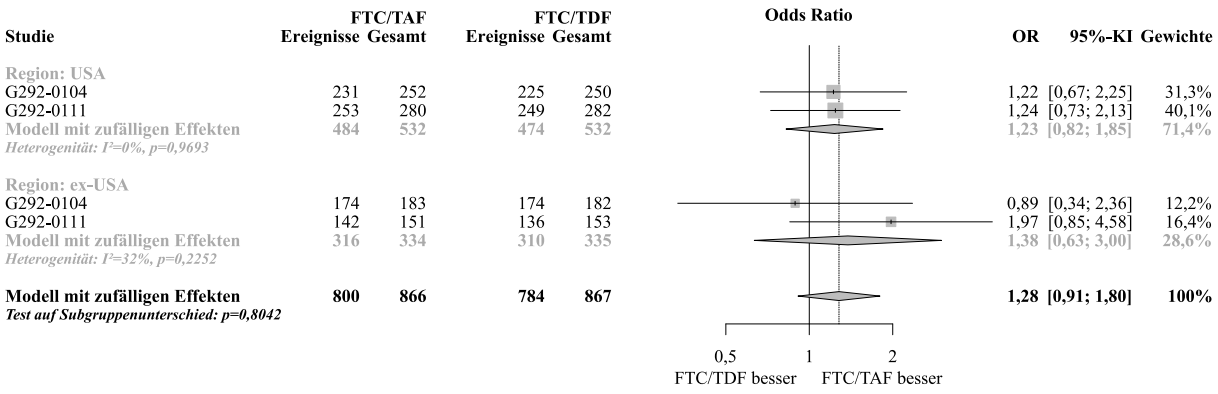


Abbildung 289: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

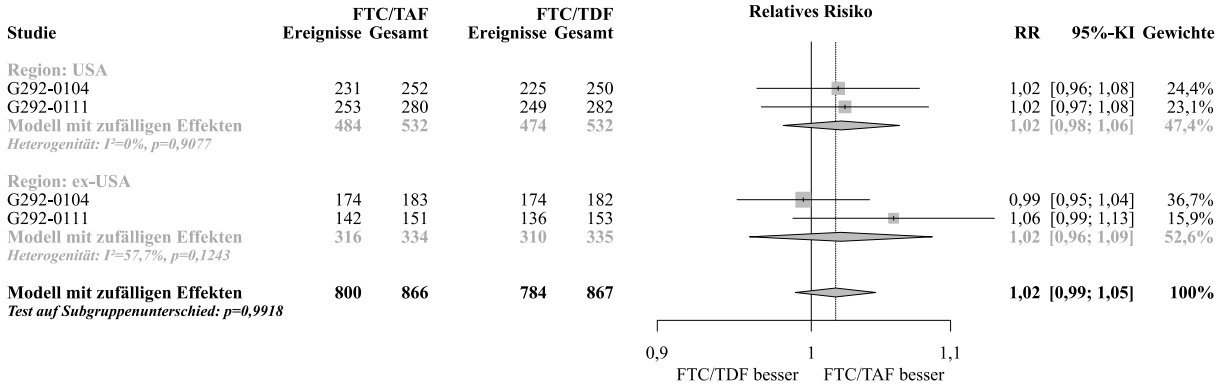


Abbildung 290: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.3.2 Subgruppenanalysen zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)

Es traten unter Einschluss der Studie G292-0102 keine signifikanten Interaktionen auf.

Tabelle 4-225: Subgruppenanalyse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) unter Ausschluss der Studie G292-0102, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<200 Zellen/µL					
G292-0104	57	190 (121,3)	53	197 (94,4)	-7,00 [-47,47; 33,47], 0,7346
G292-0111	54	225 (142,6)	64	214 (145,9)	11,00 [-41,19; 63,19], 0,6796
≥200 Zellen/µL					
G292-0104	375	238 (190,1)	378	222 (185,9)	16,00 [-10,86; 42,86], 0,2430
G292-0111	373	225 (182,8)	368	192 (168,0)	33,00 [7,73; 58,27], 0,0105 SMD: 0,19 [0,04; 0,33]
				p-Wert des Interaktionstest	0,1797

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

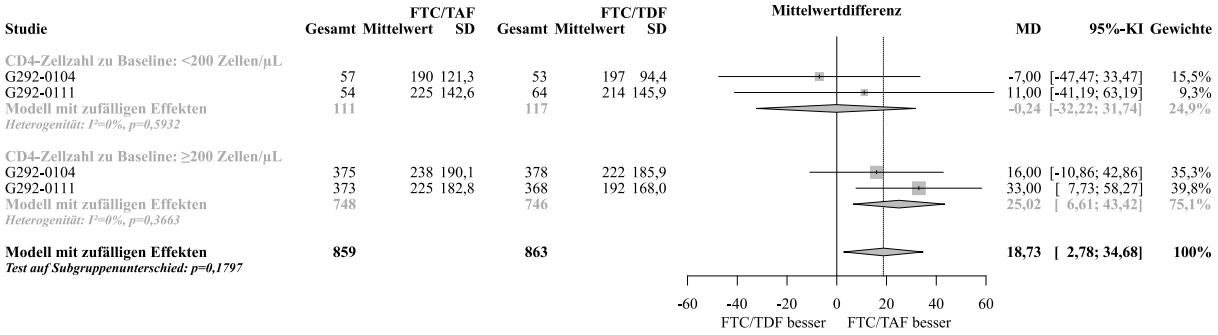


Abbildung 291: Meta-Analyse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) unter Ausschluss der Studie G292-0102, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.3.3 Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L

Für die Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung) traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Tabelle 4-226: Subgruppenanalyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<200 Zellen/µL					
G292-0104	56	21 (37,5)	49	12 (24,5)	1,85 [0,79; 4,31], 0,1544 1,53 [0,84; 2,78], 0,1617
G292-0111	45	17 (37,8)	62	17 (27,4)	1,61 [0,71; 3,65], 0,2575 1,38 [0,79; 2,39], 0,2551
≥200 Zellen/µL					
G292-0104	356	74 (20,8)	349	73 (20,9)	0,99 [0,69; 1,43], 0,9660 0,99 [0,75; 1,32], 0,9660
G292-0111	348	72 (20,7)	326	67 (20,6)	1,01 [0,69; 1,46], 0,9648 1,01 [0,75; 1,35], 0,9648
				p-Wert des Interaktionstest	0,0989 0,1116

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

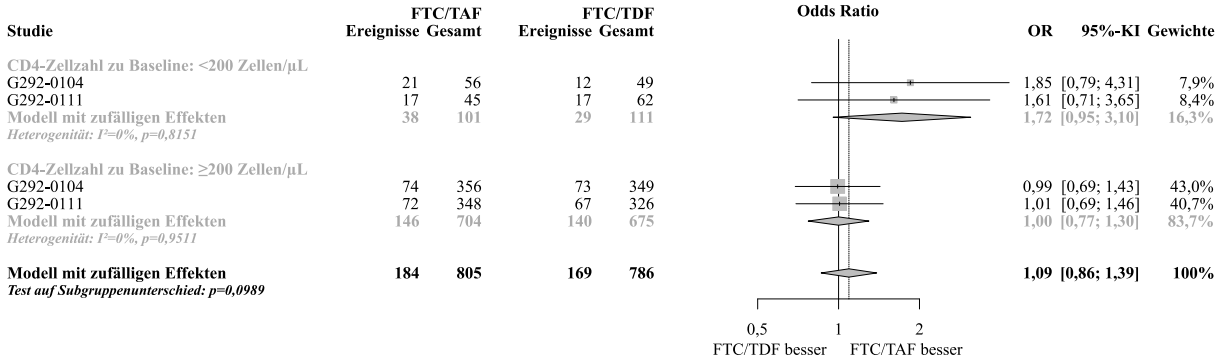


Abbildung 292: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

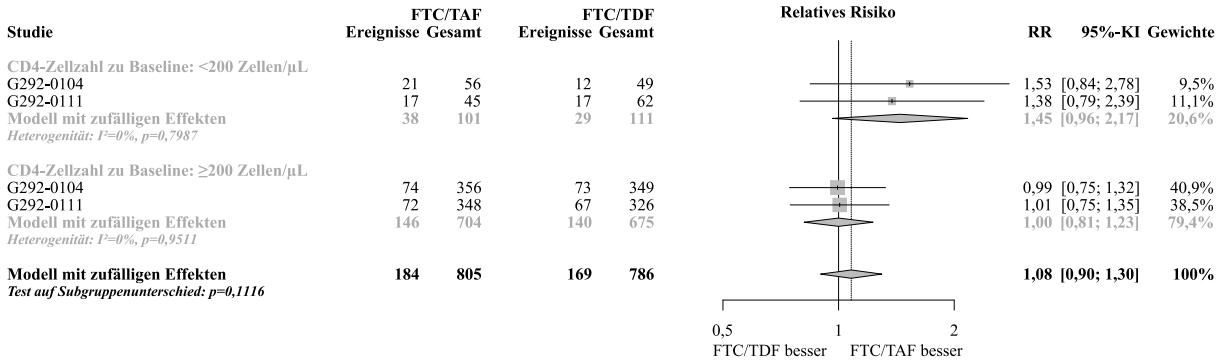


Abbildung 293: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Hinsichtlich Veränderung EQ VAS traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.4 Subgruppenanalysen zu Mortalität

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.3.5 Subgruppenanalysen zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.6 Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-227: Subgruppenanalyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Männlich					
G292-0102	108	9 (8,3)	57	3 (5,3)	1,64 [0,43; 6,30], 0,4740 1,58 [0,45; 5,62], 0,4770
G292-0104	364	34 (9,3)	376	25 (6,6)	1,45 [0,84; 2,48], 0,1785 1,40 [0,86; 2,31], 0,1791
G292-0111	369	27 (7,3)	364	21 (5,8)	1,29 [0,72; 2,33], 0,3980 1,27 [0,73; 2,20], 0,3984
Weiblich					
G292-0102	4	1 (25,0)	1	0	1,29 [0,03; 53,51], 0,8949 1,20 [0,08; 18,75], 0,8966
G292-0104	71	3 (4,2)	56	4 (7,1)	0,57 [0,12; 2,67], 0,4792 0,59 [0,14; 2,54], 0,4795
G292-0111	62	6 (9,7)	71	9 (12,7)	0,74 [0,25; 2,20], 0,5865 0,76 [0,29; 2,02], 0,5875
				p-Wert des Interaktionstest	0,1567 0,1590

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

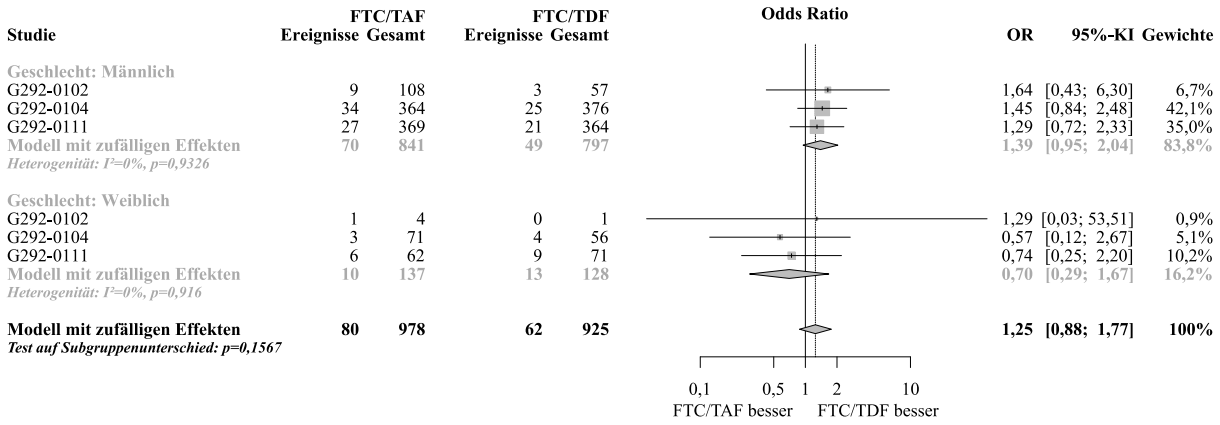


Abbildung 294: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

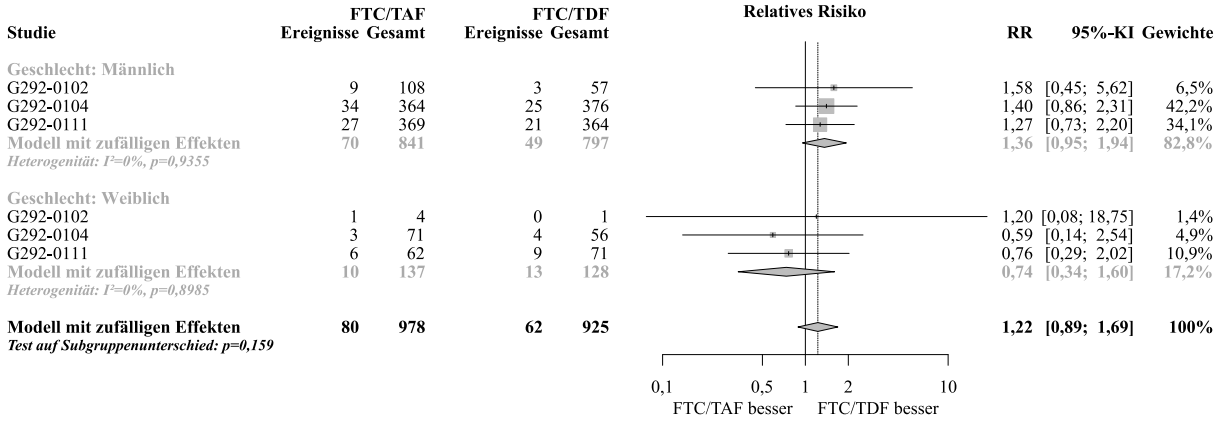


Abbildung 295: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.3.7 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Tabelle 4-228: Subgruppenanalyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach Rasse zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
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
Nicht-kaukasisch					
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
				p-Wert des Interaktionstest	0,0832 0,0739

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

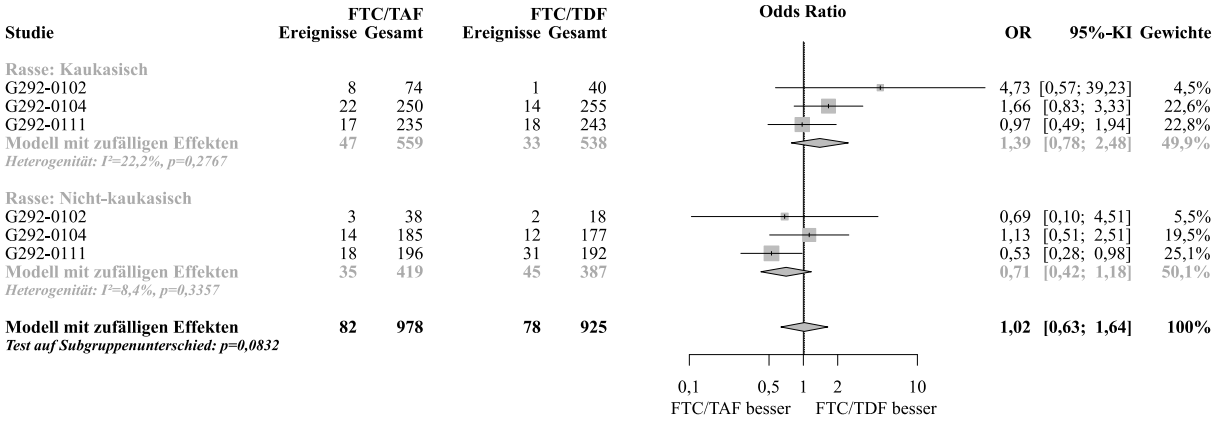


Abbildung 296: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

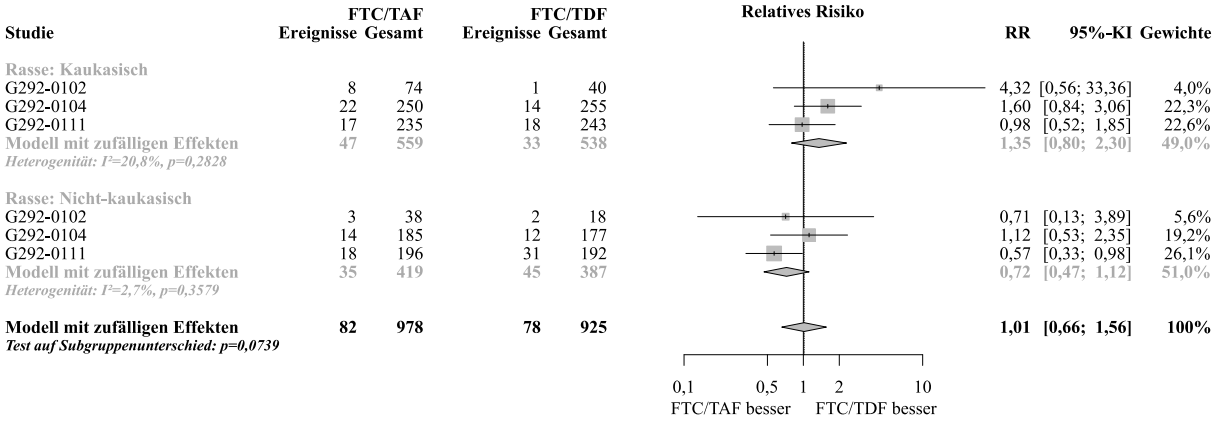


Abbildung 297: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-229: Subgruppenanalyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<200 Zellen/µL					
G292-0102	14	2 (14,3)	11	1 (9,1)	1,67 [0,13; 21,19], 0,6938 1,57 [0,16; 15,16], 0,6959
G292-0104	58	5 (8,6)	53	2 (3,8)	2,41 [0,45; 12,96], 0,3070 2,28 [0,46; 11,28], 0,3106
G292-0111	54	5 (9,3)	64	1 (1,6)	6,43 [0,73; 56,83], 0,0942 5,93 [0,71; 49,19], 0,0994
≥200 Zellen/µL					
G292-0102	98	9 (9,2)	47	2 (4,3)	2,28 [0,47; 10,98], 0,3058 2,16 [0,49; 9,60], 0,3123
G292-0104	377	31 (8,2)	379	24 (6,3)	1,33 [0,76; 2,30], 0,3183 1,30 [0,78; 2,17], 0,3187
G292-0111	376	29 (7,7)	371	48 (12,9)	0,56 [0,35; 0,91], 0,0201 0,60 [0,38; 0,92], 0,0207
				p-Wert des Interaktionstest	0,1295 0,1353

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.
FTC=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

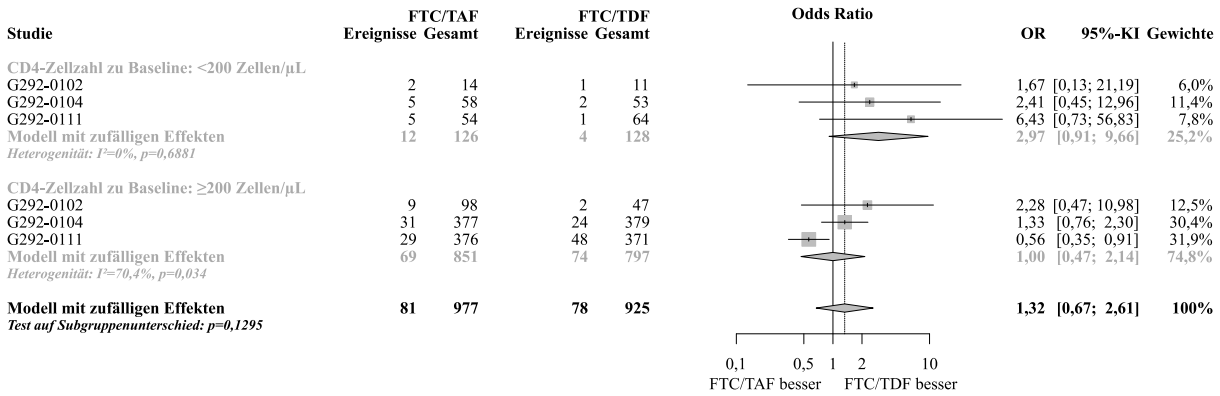


Abbildung 298: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

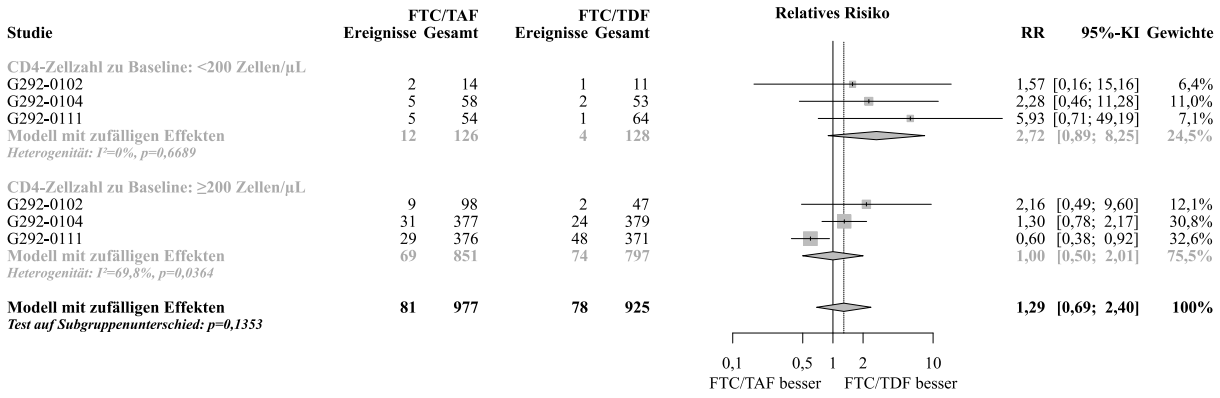


Abbildung 299: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.3.8 Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-230: Subgruppenanalyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<200 Zellen/µL					
G292-0102	14	2 (14,3)	11	0	POR: 6,45 [0,37; 111,65], 0,2004 4,60 [0,20; 106,30], 0,3408 4,00 [0,21; 75,66], 0,3554
G292-0104	58	1 (1,7)	53	0	POR: 6,78 [0,13; 342,99], 0,3391 2,79 [0,11; 70,01], 0,5324 2,75 [0,11; 65,98], 0,5335
G292-0111	54	1 (1,9)	64	0	POR: 8,89 [0,17; 454,53], 0,2763 3,62 [0,14; 90,62], 0,4341 3,55 [0,15; 85,29], 0,4354

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
≥200 Zellen/µL					
G292-0102	98	2 (2,0)	47	0	POR: 4,44 [0,23; 86,60], 0,3257 2,46 [0,12; 52,29], 0,5635 2,42 [0,12; 49,51], 0,5651
G292-0104	377	3 (0,8)	379	6 (1,6)	POR: 0,51 [0,14; 1,91], 0,3186 0,50 [0,12; 2,01], 0,3277 0,50 [0,13; 2,00], 0,3281
G292-0111	376	3 (0,8)	371	7 (1,9)	POR: 0,44 [0,13; 1,53], 0,1957 0,42 [0,11; 1,63], 0,2091 0,42 [0,11; 1,62], 0,2097
				p-Wert des Interaktionstest	POR: 0,0229 0,0691 0,0706

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

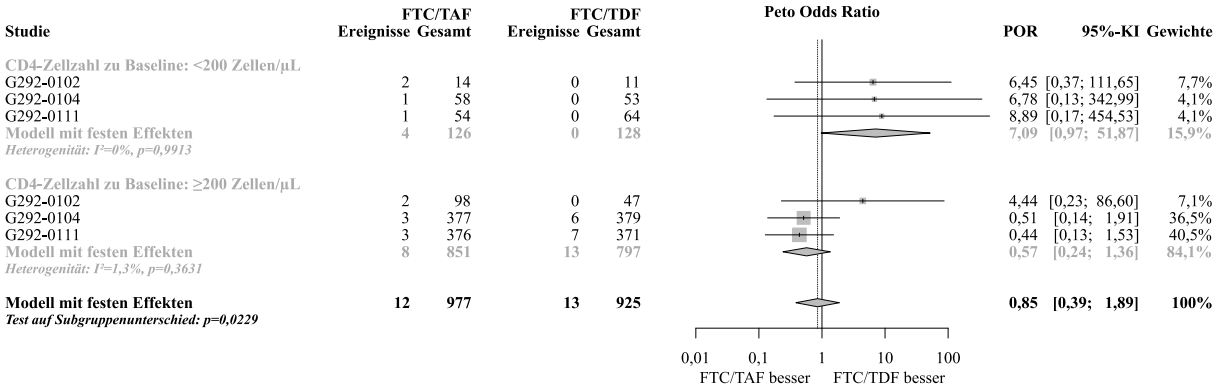


Abbildung 300: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

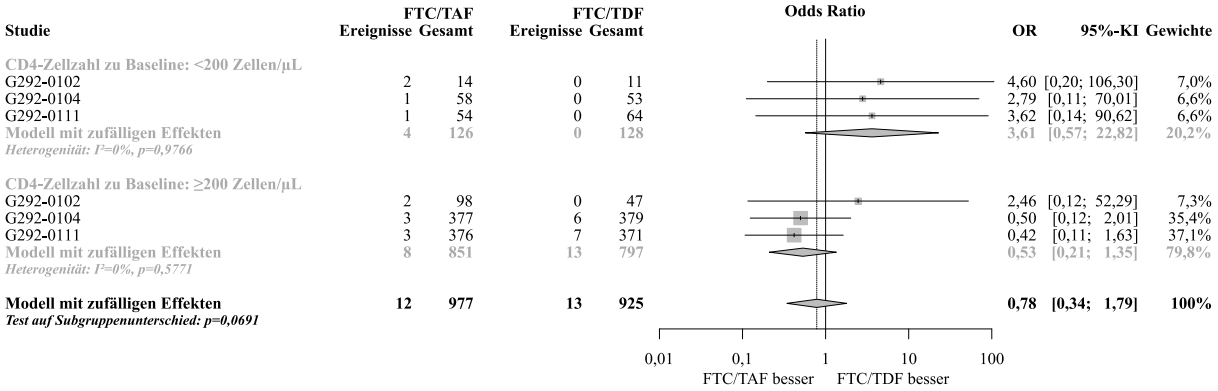


Abbildung 301: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

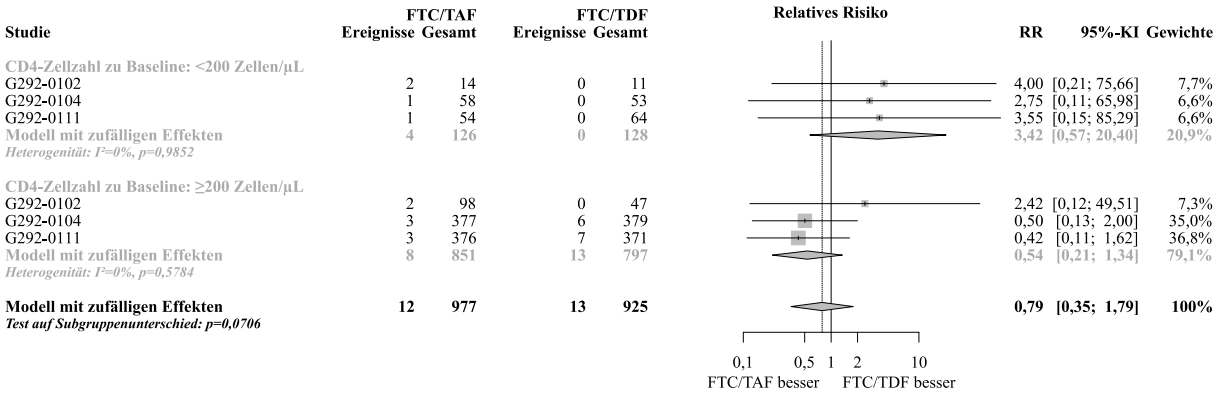


Abbildung 302: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-231: Subgruppenanalyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
USA					
G292-0104	252	1 (0,4)	250	5 (2,0)	POR: 0,26 [0,05; 1,29], 0,0987 0,20 [0,02; 1,68], 0,1372 0,20 [0,02; 1,69], 0,1385
G292-0111	280	1 (0,4)	282	5 (1,8)	POR: 0,26 [0,05; 1,31], 0,1028 0,20 [0,02; 1,71], 0,1412 0,20 [0,02; 1,71], 0,1424

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
ex-USA					
G292-0104	183	3 (1,6)	182	1 (0,5)	POR: 2,73 [0,38; 19,51], 0,3180 3,02 [0,31; 29,27], 0,3410 2,98 [0,31; 28,42], 0,3418
G292-0111	151	3 (2,0)	153	2 (1,3)	POR: 1,52 [0,26; 8,88], 0,6419 1,53 [0,25; 9,29], 0,6438 1,52 [0,26; 8,97], 0,6439
				p-Wert des Interaktionstest	POR: 0,0223 0,0291 0,0294

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

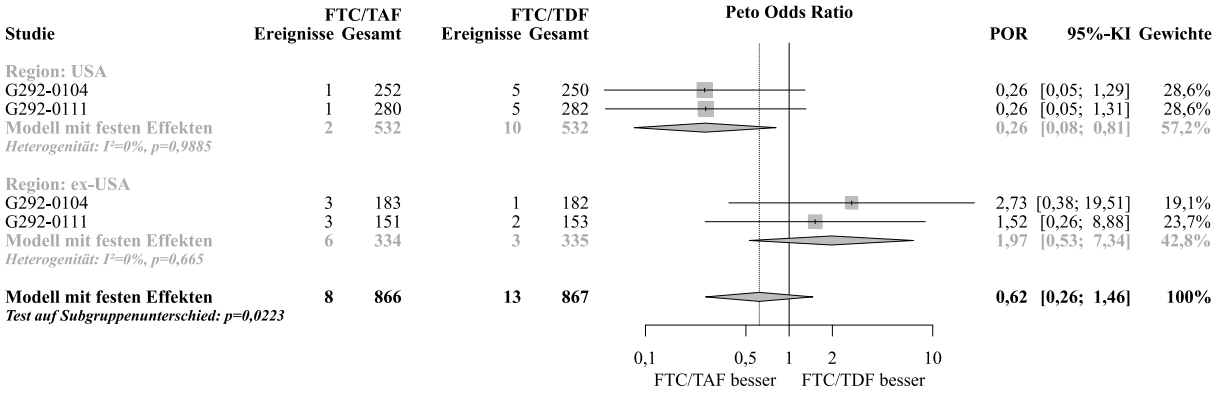


Abbildung 303: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

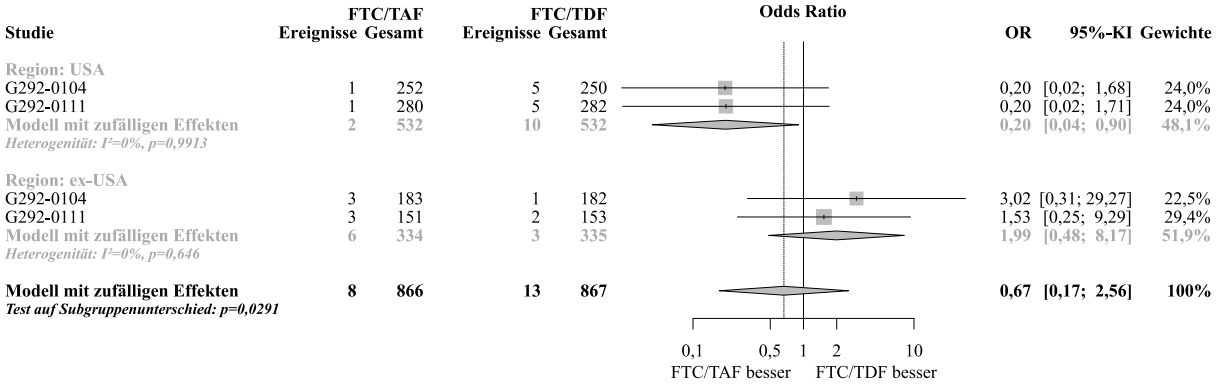


Abbildung 304: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

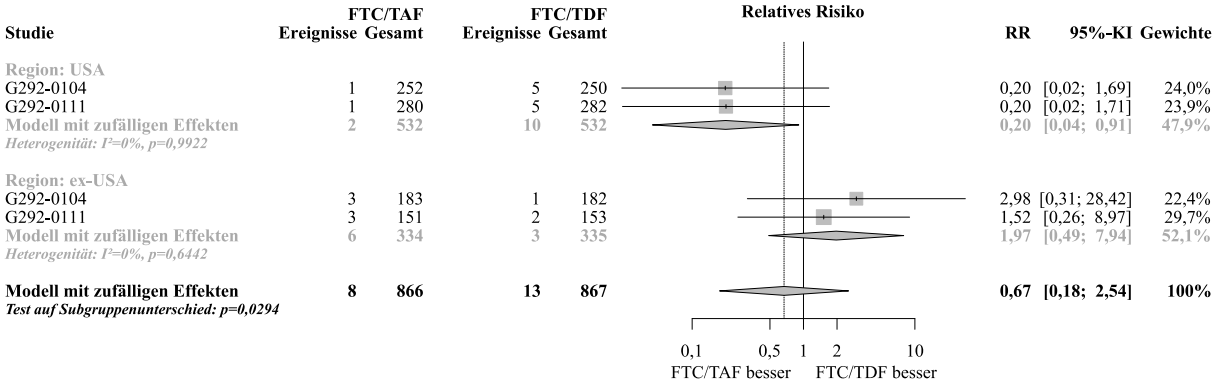


Abbildung 305: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.3.9 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Tabelle 4-232: Subgruppenanalyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
G292-0102	99	22 (22,2)	51	13 (25,5)	0,84 [0,38; 1,84], 0,6542 0,87 [0,48; 1,58], 0,6522
G292-0104	397	87 (21,9)	385	81 (21,0)	1,05 [0,75; 1,48], 0,7657 1,04 [0,80; 1,36], 0,7658
G292-0111	380	102 (26,8)	368	92 (25,0)	1,10 [0,79; 1,53], 0,5656 1,07 [0,84; 1,37], 0,5658
≥50 Jahre					
G292-0102	13	1 (7,7)	7	1 (14,3)	0,50 [0,03; 9,46], 0,6440 0,54 [0,04; 7,36], 0,6427
G292-0104	38	13 (34,2)	47	7 (14,9)	2,97 [1,04; 8,46], 0,0413 2,30 [1,02; 5,18], 0,0451
G292-0111	51	16 (31,4)	67	17 (25,4)	1,34 [0,60; 3,02], 0,4726 1,24 [0,69; 2,20], 0,4713
				p-Wert des Interaktionstest	0,1686 0,1799

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

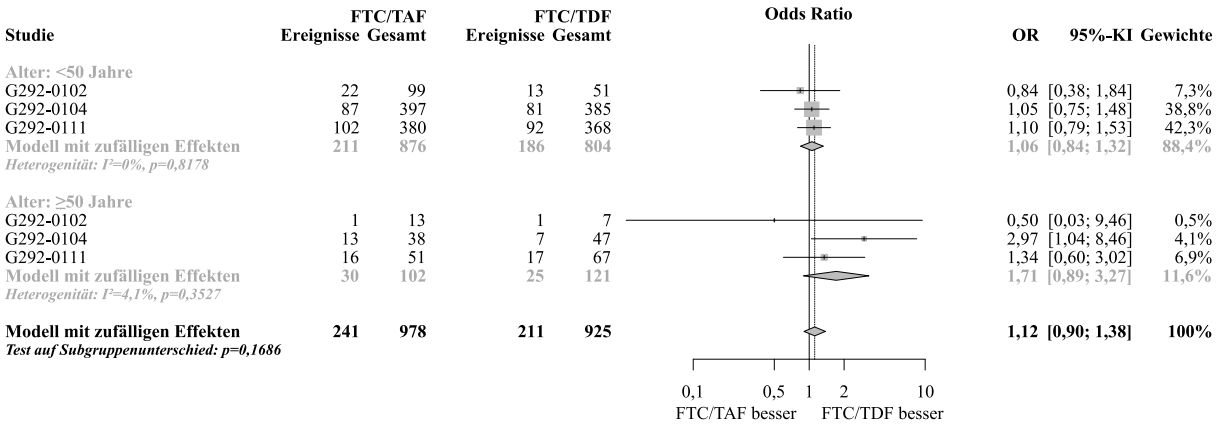


Abbildung 306: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

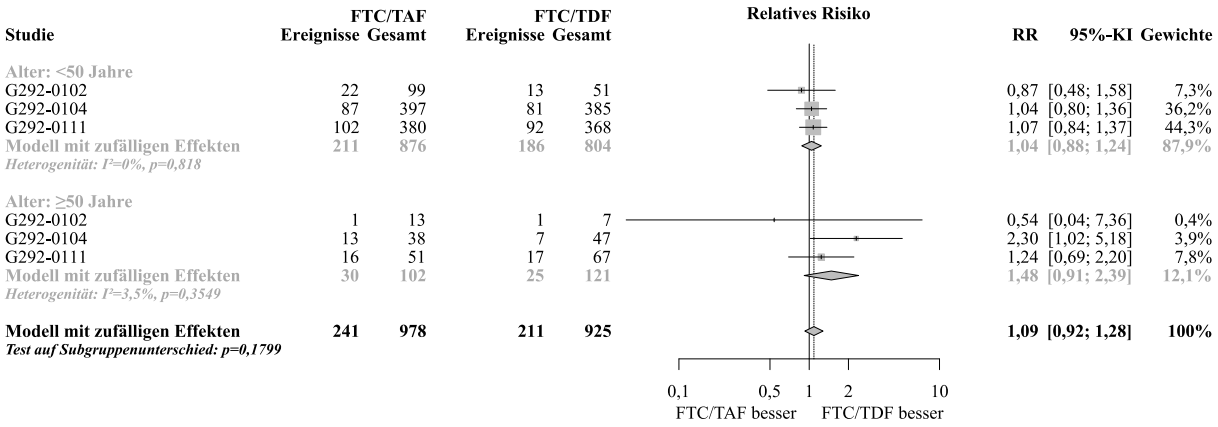


Abbildung 307: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.3.10 Subgruppenanalysen zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.11 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Tabelle 4-233: Subgruppenanalyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
≤100.000 Kopien/mL					
G292-0102	93	29 (31,2)	42	8 (19,0)	1,93 [0,79; 4,67], 0,1473 1,64 [0,82; 3,27], 0,1631
G292-0104	331	83 (25,1)	336	65 (19,3)	1,40 [0,97; 2,02], 0,0756 1,30 [0,97; 1,73], 0,0764
G292-0111	339	71 (20,9)	336	81 (24,1)	0,83 [0,58; 1,20], 0,3256 0,87 [0,66; 1,15], 0,3260

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
>100.000 Kopien/mL					
G292-0102	19	4 (21,1)	16	7 (43,8)	0,34 [0,08; 1,51], 0,1565 0,48 [0,17; 1,35], 0,1651
G292-0104	104	25 (24,0)	96	31 (32,3)	0,66 [0,36; 1,23], 0,1953 0,74 [0,48; 1,17], 0,1965
G292-0111	92	29 (31,5)	99	33 (33,3)	0,92 [0,50; 1,69], 0,7894 0,95 [0,63; 1,43], 0,7895
				p-Wert des Interaktionstest	0,1209 0,1366

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

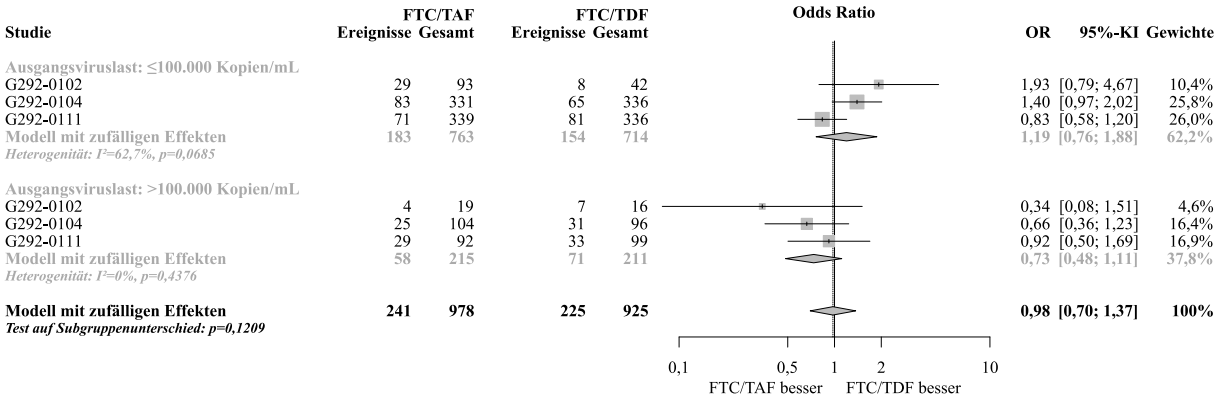


Abbildung 308: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

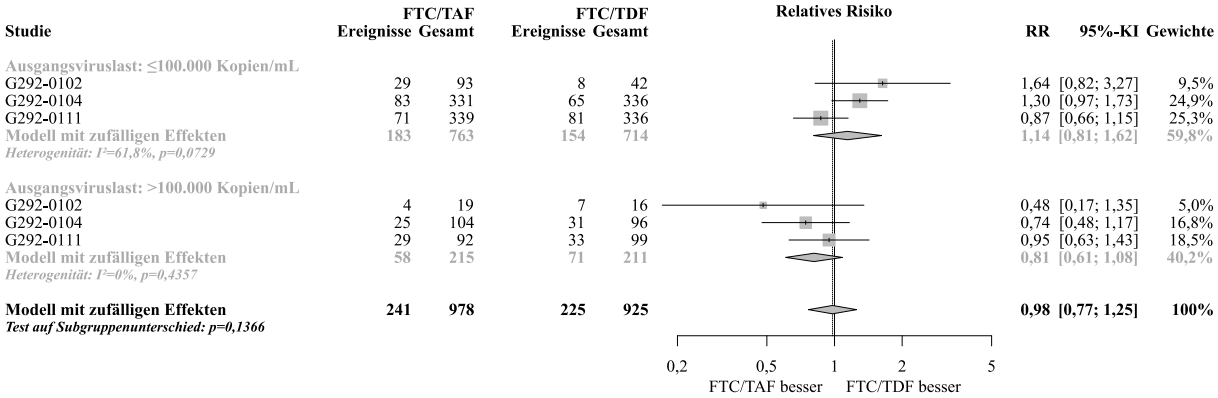


Abbildung 309: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.3.12 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.13 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Tabelle 4-234: Subgruppenanalyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
G292-0102	99	10 (10,1)	51	0	12,08 [0,69; 210,51], 0,0874 10,92 [0,65; 182,69], 0,0963
G292-0104	397	22 (5,5)	385	22 (5,7)	0,97 [0,53; 1,78], 0,9165 0,97 [0,55; 1,72], 0,9165
G292-0111	380	23 (6,1)	368	32 (8,7)	0,68 [0,39; 1,18], 0,1683 0,70 [0,42; 1,17], 0,1689

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
≥50 Jahre					
G292-0102	13	0	7	1 (1,4)	0,16 [0,01; 4,50], 0,2822 0,19 [0,01; 4,15], 0,2914
G292-0104	38	1 (2,6)	47	5 (10,6)	0,23 [0,03; 2,03], 0,1849 0,25 [0,03; 2,03], 0,1932
G292-0111	51	2 (3,9)	67	12 (17,9)	0,19 [0,04; 0,88], 0,0335 0,22 [0,05; 0,94], 0,0403
			p-Wert des Interaktionstest		0,0251[a] 0,0300[a] 0,0411[b] 0,0481[b]

[a] unter Einschluss der Studie G292-0102
[b] unter Ausschluss der Studie G292-0102

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

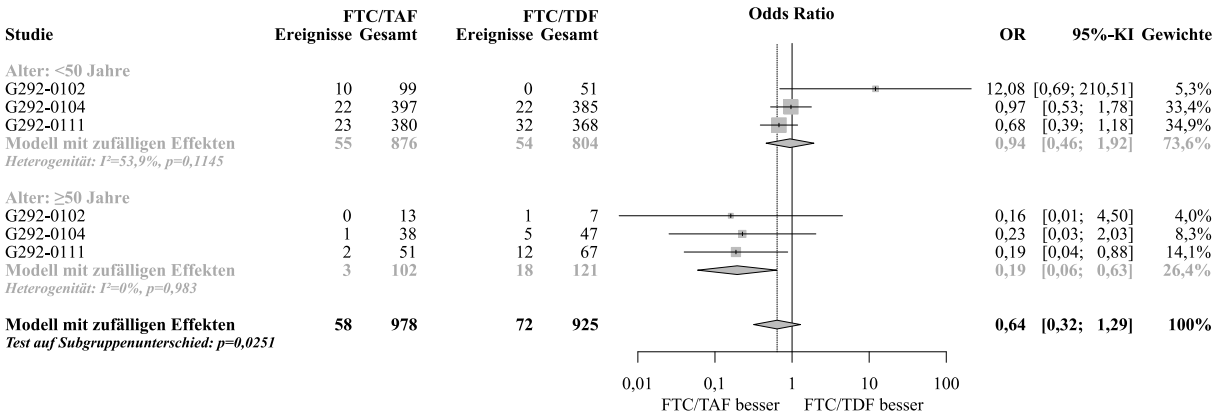


Abbildung 310: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

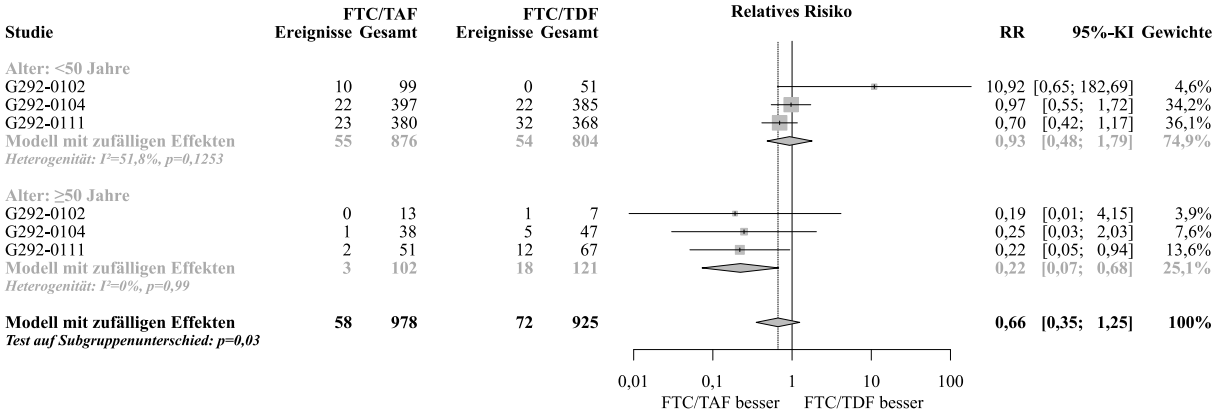


Abbildung 311: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

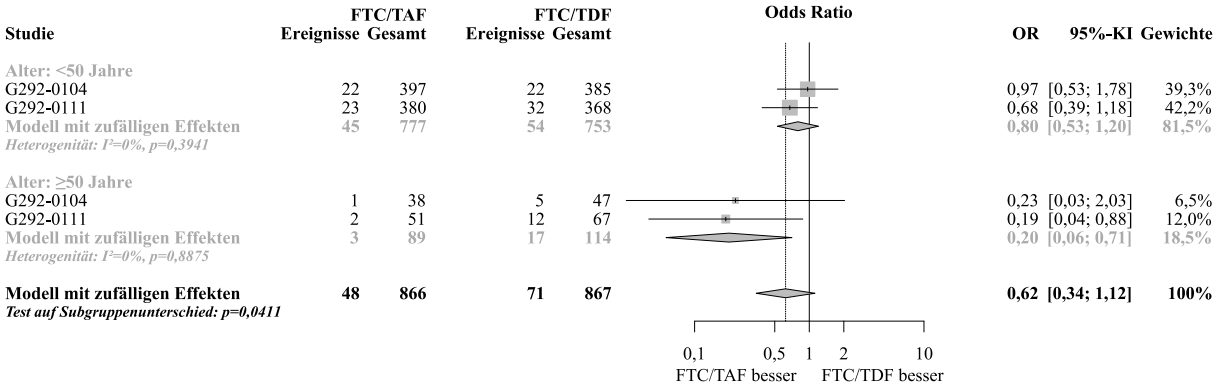


Abbildung 312: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) unter Ausschluss der Studie G292-0102, stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

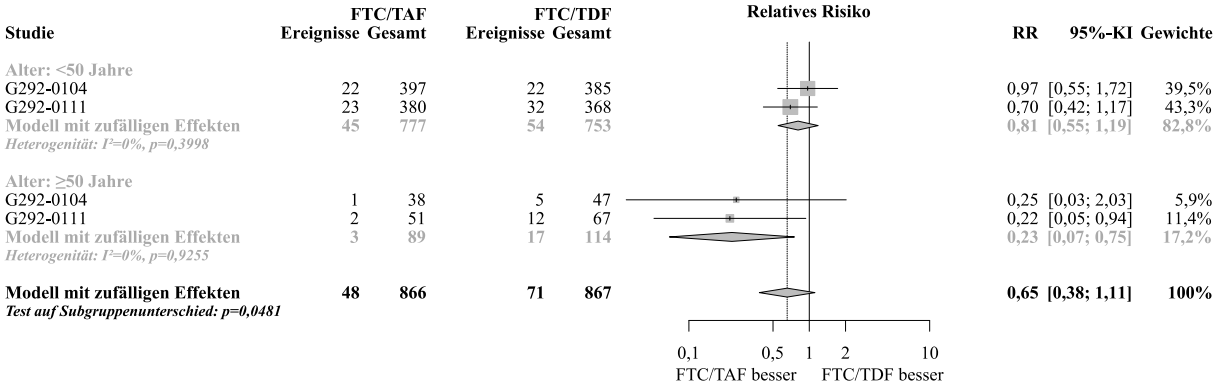


Abbildung 313: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) unter Ausschluss der Studie G292-0102, stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.3.14 Subgruppenanalysen zu Nierenfunktionsstörungen

Tabelle 4-235: Subgruppenanalyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Männlich					
G292-0102	101	-6,2 (15,02)	54	-11,6 (16,04)	5,40 [0,22; 10,58], 0,0412
G292-0104	346	-7,4 (14,49)	352	-10,8 (14,83)	3,40 [1,22; 5,58], 0,0022
G292-0111	346	-6,1 (14,27)	338	-10,6 (15,12)	4,50 [2,30; 6,70], <0,0001
Weiblich					
G292-0102	4	-9,1 (11,5)	1	2,2	-11,30 [n.b.; n.b.]
G292-0104	69	-7,3 (18,19)	53	-16,0 (15,25)	8,70 [2,76; 14,64], 0,0041
G292-0111	60	-3,2 (21,19)	63	-12,2 (14,47)	9,00 [2,56; 15,44], 0,0062
				p-Wert des Interaktionstest	0,0424

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n.b.=Nicht berechenbar, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

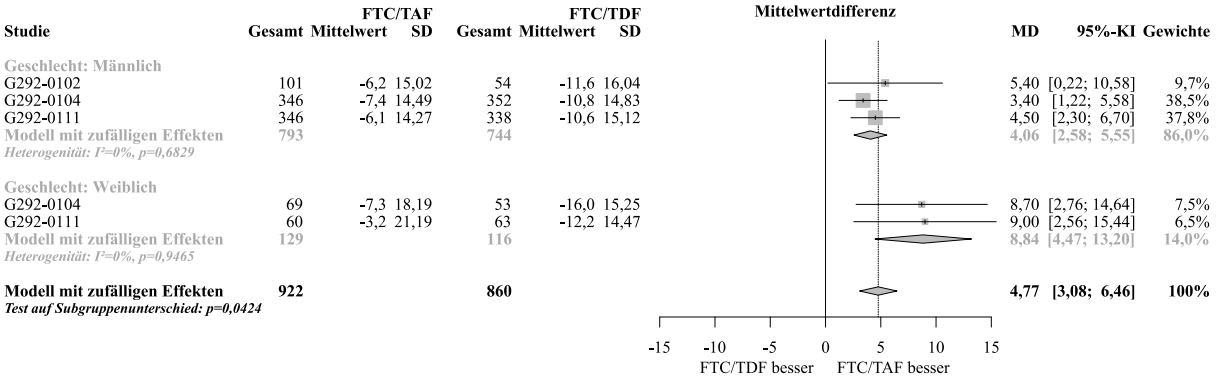


Abbildung 314: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-236: Subgruppenanalyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Männlich					
G292-0102	101	-7,8 (10,72)	54	-12,3 (13,23)	4,50 [0,40; 8,60], 0,0315
G292-0104	346	-8,8 (11,01)	353	-11,0 (11,00)	2,20 [0,57; 3,83], 0,0082
G292-0111	346	-8,5 (11,52)	339	-11,0 (12,3)	2,50 [0,71; 4,29], 0,0061
Weiblich					
G292-0102	4	-15,6 (9,34)	1	8,5	-24,10 [n.b.; n.b.], n.b.
G292-0104	69	-7,5 (12,86)	53	-12,5 (11,07)	5,00 [0,75; 9,25], 0,0212
G292-0111	60	-6,8 (17,04)	63	-14,0 (11,37)	7,20 [2,05; 12,35], 0,0061
				p-Wert des Interaktionstest	0,0563

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n.b.=Nicht berechenbar, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

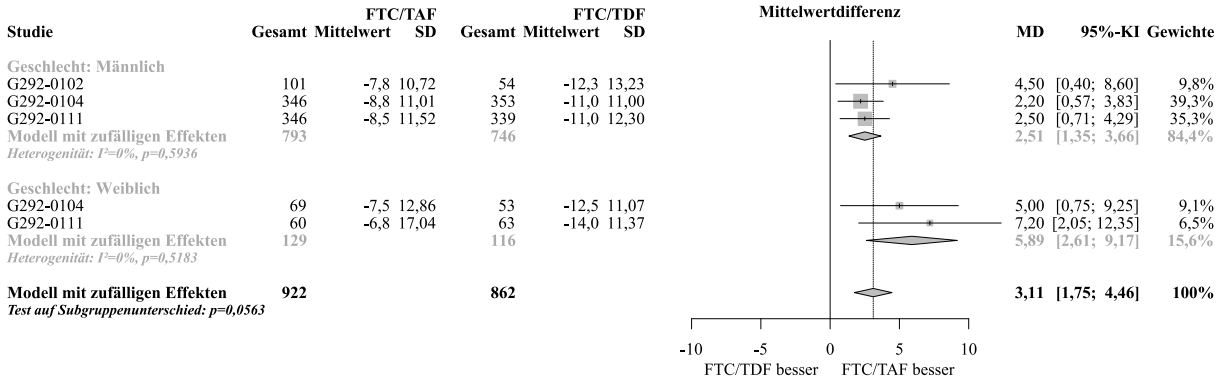


Abbildung 315: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-237: Subgruppenanalyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
USA					
G292-0104	240	-9,1 (11,88)	229	-10,9 (10,86)	1,80 [-0,26; 3,86], 0,0866
G292-0111	259	-8,8 (13,33)	259	-11,5 (12,94)	2,70 [0,44; 4,96], 0,0193
ex-USA					
G292-0104	175	-7,8 (10,52)	177	-11,5 (11,21)	3,70 [1,43; 5,97], 0,0014
G292-0111	147	-7,3 (10,8)	143	-11,4 (10,75)	4,10 [1,62; 6,58], 0,0012
				p-Wert des Interaktionstest	0,1470

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

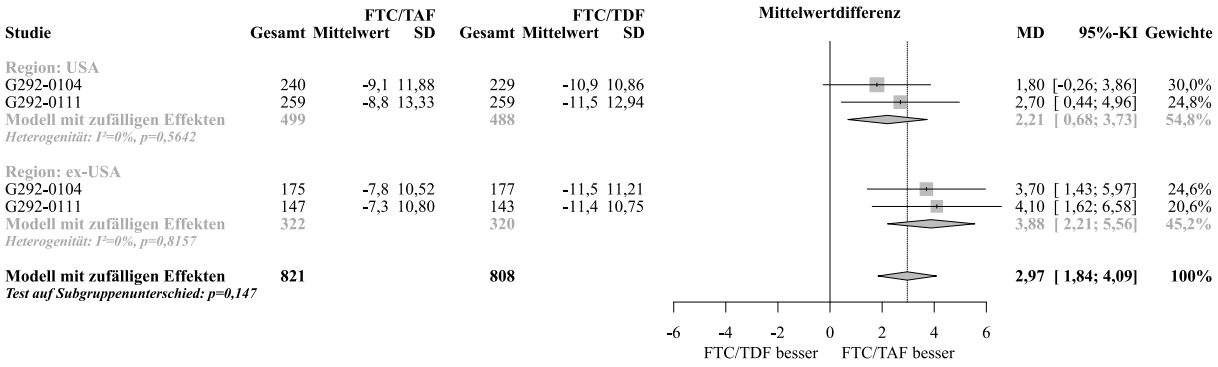


Abbildung 316: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.3.15 Subgruppenanalysen zu Strukturelle Nierenschädigungen

Tabelle 4-238: Subgruppenanalyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
G292-0102	91	-0,8 (15,07)	46	2,3 (11,45)	-3,10 [-7,63; 1,43], 0,1800
G292-0104	363	-1,4 (30,96)	340	-3,6 (54,41)	2,20 [-4,40; 8,80], 0,5137
G292-0111	341	-8,5 (98,93)	326	-16,6 (221,94)	8,10 [-18,18; 34,38], 0,5458
≥50 Jahre					
G292-0102	13	103,7 (386,43)	7	-0,8 (6,32)	104,50 [-105,61; 314,61], 0,3297
G292-0104	32	-2,4 (7,71)	45	4,9 (14,28)	-7,30 [-12,25; -2,35], 0,0039
G292-0111	48	-4,0 (33,39)	61	-1,9 (47,39)	-2,10 [-17,29; 13,09], 0,7864
				p-Wert des Interaktionstest	0,0725

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

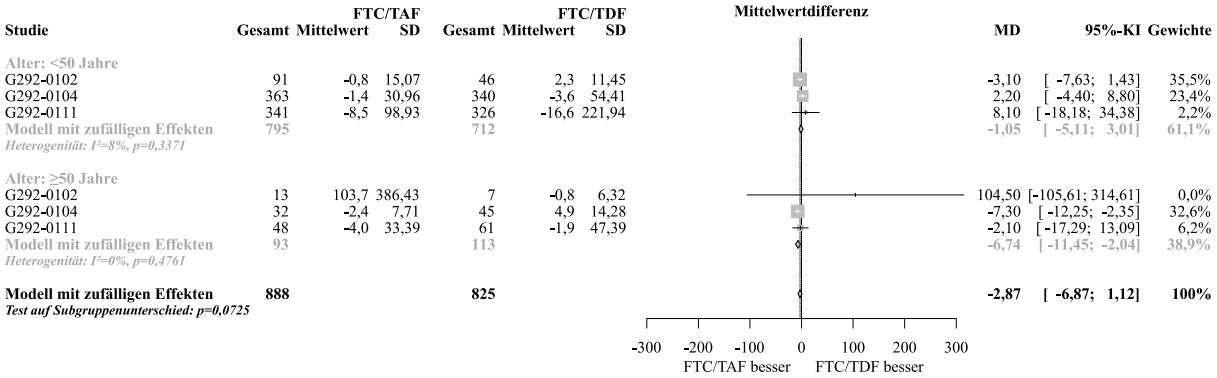


Abbildung 317: Meta-Analyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-239: Subgruppenanalyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Männlich					
G292-0102	100	12,9 (139,82)	52	1,7 (10,88)	11,20 [-16,36; 38,76], 0,4258
G292-0104	327	0,4 (24,77)	333	-3,3 (54,97)	3,70 [-2,79; 10,19], 0,2635
G292-0111	332	-5,9 (87,81)	324	-14,8 (222,21)	8,90 [-17,07; 34,87], 0,5019
Weiblich					
G292-0102	4	-2,2 (7,93)	1	14,6	-16,80 [n.b.; n.b.], n.b.
G292-0104	68	-10,7 (46,01)	52	1,4 (14,81)	-12,10 [-23,75; -0,45], 0,0418
G292-0111	57	-19,5 (120,97)	63	-11,4 (57,55)	-8,10 [-42,57; 26,37], 0,6451
				p-Wert des Interaktionstest	0,0127

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n.b.=Nicht berechenbar, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

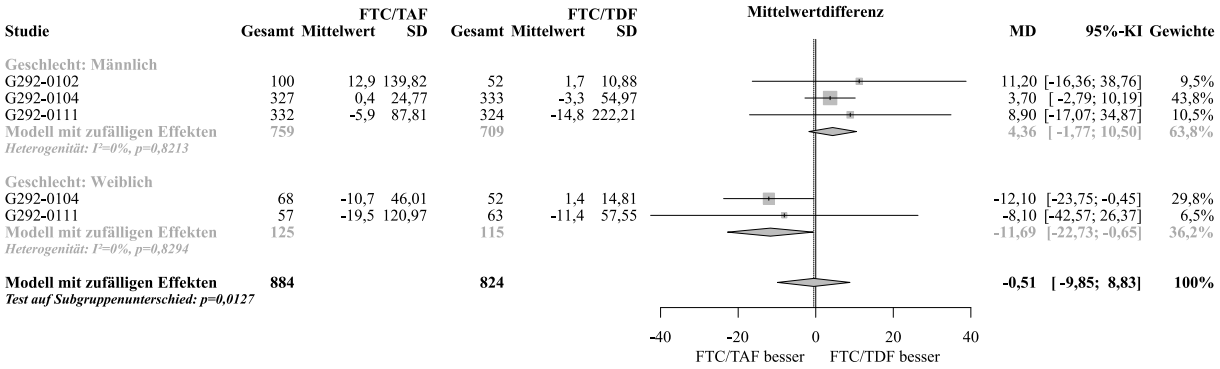


Abbildung 318: Meta-Analyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-240: Subgruppenanalyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
USA					
G292-0104	222	1,2 (28,36)	208	-6,3 (56,34)	7,50 [-1,02; 16,02], 0,0844
G292-0111	246	-9,0 (102,17)	244	-23,1 (256,65)	14,10 [-20,54; 48,74], 0,4250
ex-USA					
G292-0104	173	-5,0 (31,20)	177	1,6 (44,75)	-6,60 [-14,67; 1,47], 0,1088
G292-0111	143	-6,1 (76,10)	143	0,9 (26,03)	-7,00 [-20,18; 6,18], 0,2980
				p-Wert des Interaktionstest	0,0079

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

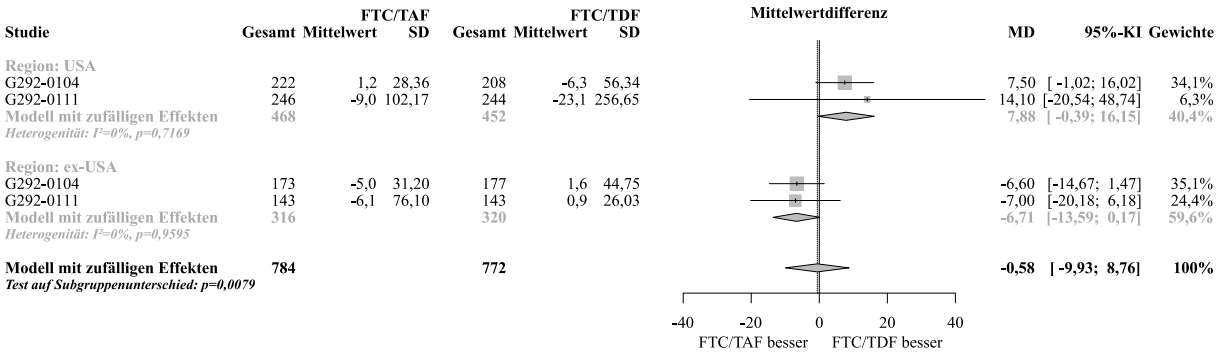


Abbildung 319: Meta-Analyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-241: Subgruppenanalyse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
G292-0102	91	-1,5 (70,35)	46	5,6 (68,40)	-7,10 [-31,59; 17,39], 0,5698
G292-0104	376	0,6 (109,76)	357	8,3 (102,58)	-7,70 [-23,07; 7,67], 0,3262
G292-0111	356	-13,3 (173,80)	338	-13,4 (306,93)	0,10 [-37,27; 37,47], 0,9958
≥50 Jahre					
G292-0102	13	136,3 (536,73)	7	-2,3 (70,73)	138,60 [-157,83; 435,03], 0,3595
G292-0104	37	-7,9 (55,65)	45	22,0 (63,15)	-29,90 [-55,63; -4,17], 0,0227
G292-0111	50	-13,4 (74,23)	61	18,8 (222,23)	-32,20 [-91,64; 27,24], 0,2884
				p-Wert des Interaktionstest	0,0969

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

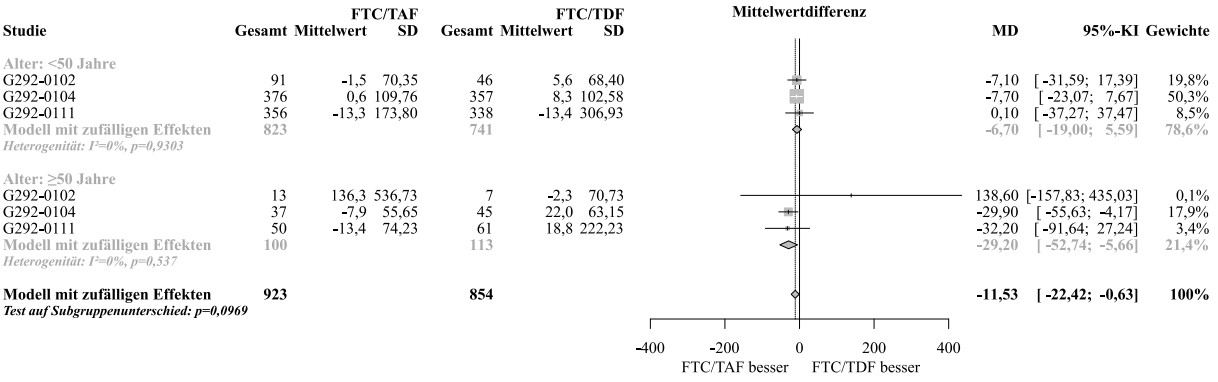


Abbildung 320: Meta-Analyse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-242: Ergebnisse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Männlich					
G292-0102	100	17,5 (203,72)	52	3,0 (67,79)	14,50 [-29,47; 58,47], 0,5181
G292-0104	345	5,9 (91,03)	350	7,0 (94,48)	-1,10 [-14,89; 12,69], 0,8758
G292-0111	346	-10,6 (156,78)	336	-8,1 (308,66)	-2,50 [-39,41; 34,41], 0,8944
Weiblich					
G292-0102	4	-28,8 (22,08)	1	84,6	-113,40 [n.b.; n.b.], n.b.
G292-0104	68	-31,0 (159,47)	52	28,8 (124,63)	-59,80 [-110,63; -8,97], 0,0211
G292-0111	60	-28,8 (205,72)	63	-10,6 (214,3)	-18,20 [-92,43; 56,03], 0,6308
				p-Wert des Interaktionstest	0,0372

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n.b.=Nicht berechenbar, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

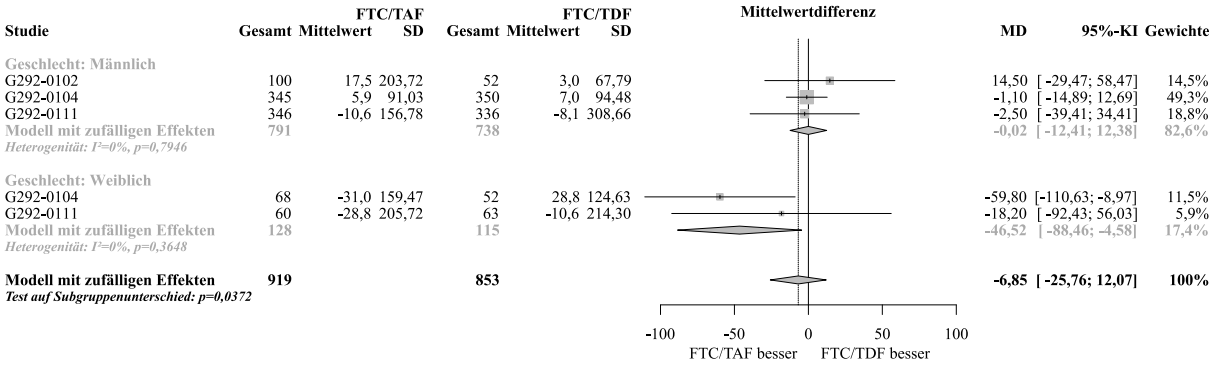


Abbildung 321: Meta-Analyse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-243: Ergebnisse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
USA					
G292-0104	239	1,7 (92,15)	225	3,3 (95,64)	-1,60 [-18,71; 15,51], 0,8546
G292-0111	259	-16,1 (180,77)	257	-24,6 (356,24)	8,50 [-40,30; 57,30], 0,7328
ex-USA					
G292-0104	174	-2,7 (122,79)	177	18,0 (102,78)	-20,70 [-44,41; 3,01], 0,0870
G292-0111	147	-8,4 (132,36)	142	20,7 (121,7)	-29,10 [-58,40; 0,20], 0,0516
				p-Wert des Interaktionstest	0,0598

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

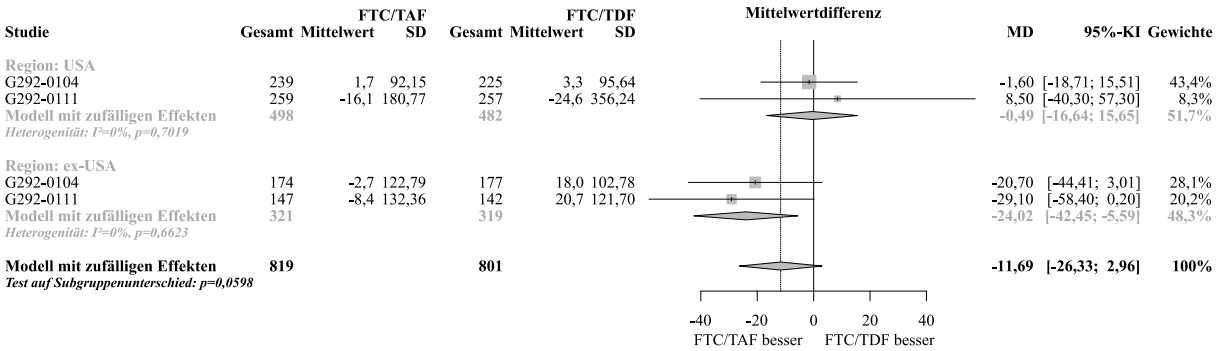


Abbildung 322: Meta-Analyse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-244: Subgruppenanalyse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
G292-0102	71	-30,9 (368,41)	37	56,1 (121,92)	-87,00 [-181,27; 7,27], 0,0705
G292-0104	239	-6,8 (134,74)	243	189,3 (924,19)	-196,10 [-313,55; -78,65], 0,0011
G292-0111	220	43,1 (794,24)	221	352,7 (1.727,64)	-309,60 [-560,39; -58,81], 0,0155
Nicht-kaukasisch					
G292-0102	33	5,0 (37,1)	16	-60,0 (374,9)	65,00 [-119,13; 249,13], 0,4890
G292-0104	172	2,8 (662,15)	160	75,1 (306,91)	-72,30 [-182,09; 37,49], 0,1968
G292-0111	181	-0,8 (88,09)	176	853,9 (10.107,05)	-854,70 [-2.347,95; 638,55], 0,2619
				p-Wert des Interaktionstest	0,1311

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

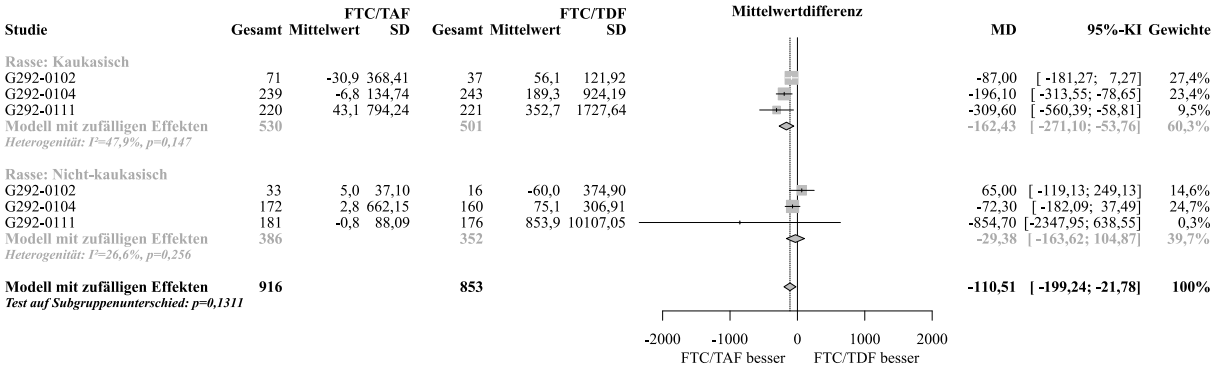


Abbildung 323: Meta-Analyse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-245: Subgruppenanalyse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
USA					
G292-0104	239	11,1 (563,17)	225	187,7 (966,37)	-176,60 [-321,66; -31,54], 0,0170
G292-0111	256	-8,3 (121,82)	258	276,5 (1.548,59)	-284,80 [-474,35; -95,25], 0,0032
ex-USA					
G292-0104	172	-22,1 (147,29)	178	88,6 (268,61)	-110,70 [-155,88; -65,52], <0,0001
G292-0111	145	78,9 (969,14)	139	1.128,7 (11.381,41)	-1.049,80 [-2.948,43; 848,83], 0,2785
				p-Wert des Interaktionstest	0,0952

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

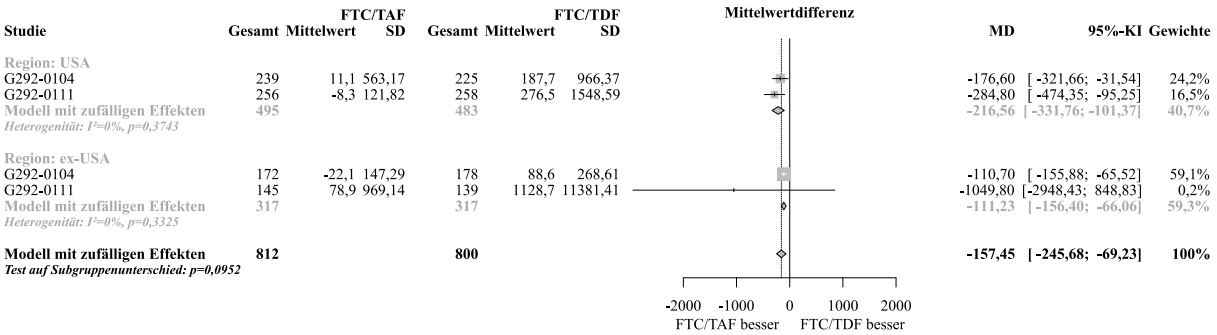


Abbildung 324: Meta-Analyse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-246: Subgruppenanalyse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
G292-0102	88	-34,3 (594,02)	45	74,9 (287,79)	-109,20 [-259,11; 40,71], 0,1534
G292-0104	371	-296 (2.541,02)	351	313,9 (2.247,90)	-609,90 [-959,41; -260,39], 0,0006
G292-0111	346	-119,8 (609,99)	334	-17,4 (4.917,01)	-102,40 [-633,62; 428,82], 0,7056
≥50 Jahre					
G292-0102	13	-650,9 (1.674,83)	6	-185,4 (550,59)	-465,50 [-1.476,92; 545,92], 0,3670
G292-0104	36	-315,5 (1.019,51)	46	560,4 (1.662,13)	-875,90 [-1.460,38; -291,42], 0,0033
G292-0111	50	-328,7 (966,96)	58	4.150,1 (19.904,24)	-4.478,80 [-9.608,28; 650,68], 0,0870
				p-Wert des Interaktionstest	0,1585

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.
FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

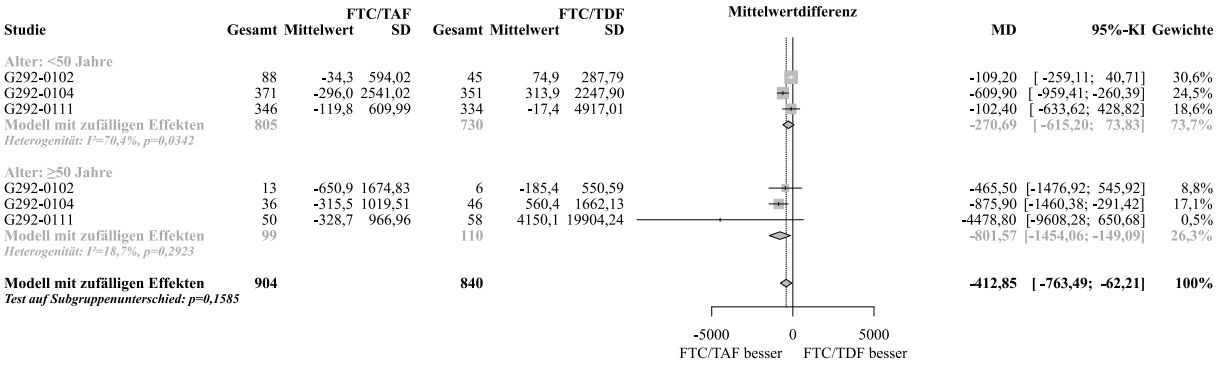


Abbildung 325: Meta-Analyse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-247: Subgruppenanalyse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Männlich					
G292-0102	97	-116,5 (845,40)	50	45,5 (335,47)	-162,00 [-354,22; 30,22], 0,0986
G292-0104	340	-143,9 (758,91)	345	373,4 (2.115,76)	-517,30 [-754,68; -279,92], <0,0001
G292-0111	336	-157,2 (720,90)	328	278,9 (5.629,13)	-436,10 [-1.050,15; 177,95], 0,1639
Weiblich					
G292-0102	4	-43,6 (108,83)	1	-19	-24,60 [n.b.; n.b.], n.b.
G292-0104	67	-1.078,3 (5.748,91)	52	137,7 (2.630,71)	-1.216,00 [-2.767,19; 335,19], 0,1244
G292-0111	60	-84,5 (170,84)	64	2.240,8 (18.224,19)	-2.325,30 [-6.790,35; 2.139,75], 0,3074
				p-Wert des Interaktionstest	0,1934

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n.b.=Nicht berechenbar, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

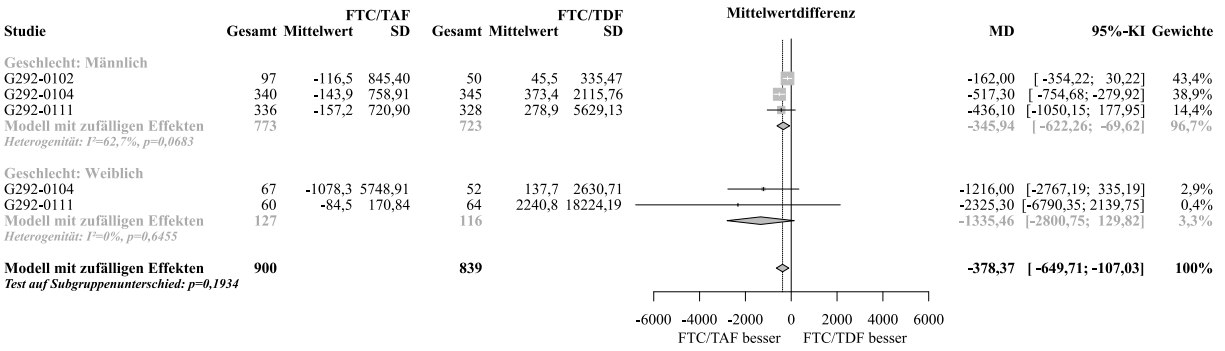


Abbildung 326: Meta-Analyse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Unter Ausschluss der Studie G292-0102 traten keine signifikanten Interaktionen hinsichtlich des Endpunktes U-B2M:CR auf.

4.3.1.3.2.3.16 Subgruppenanalysen zu Augenerkrankungen (SOC)

Es traten unter Einschluss der Studie G292-0102 keine signifikanten Interaktionen auf.

Tabelle 4-248: Subgruppenanalyse zu Augenerkrankungen (SOC) unter Ausschluss der Studie G292-0102, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<200 Zellen/µL					
G292-0104	58	7 (12,1)	53	4 (7,5)	1,68 [0,46; 6,11], 0,4297 1,60 [0,50; 5,16], 0,4319
G292-0111	54	4 (7,4)	64	2 (3,1)	2,48 [0,44; 14,10], 0,3057 2,37 [0,45; 12,45], 0,3077
≥200 Zellen/µL					
G292-0104	377	16 (4,2)	379	23 (6,1)	0,69 [0,36; 1,32], 0,2592 0,70 [0,38; 1,30], 0,2597
G292-0111	376	34 (9,0)	371	34 (9,2)	0,99 [0,60; 1,62], 0,9538 0,99 [0,63; 1,55], 0,9538
				p-Wert des Interaktionstest	0,1546 0,1606

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.
FTC=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

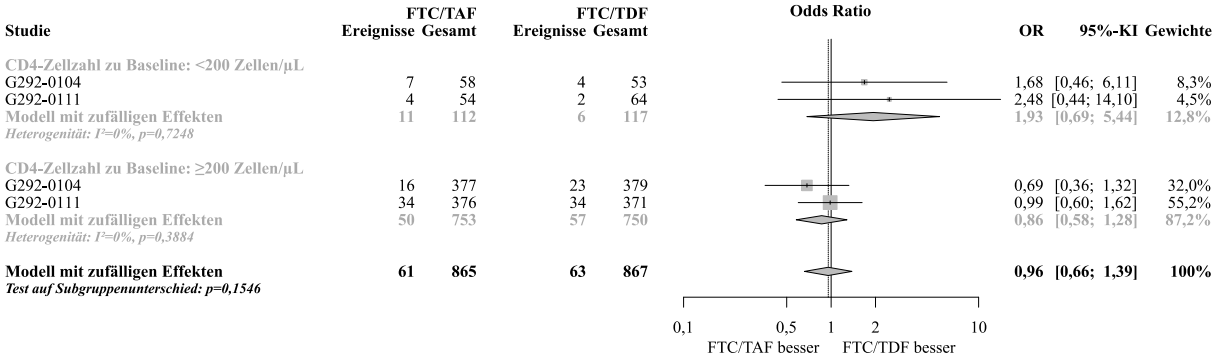


Abbildung 327: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC) unter Ausschluss der Studie G292-0102, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

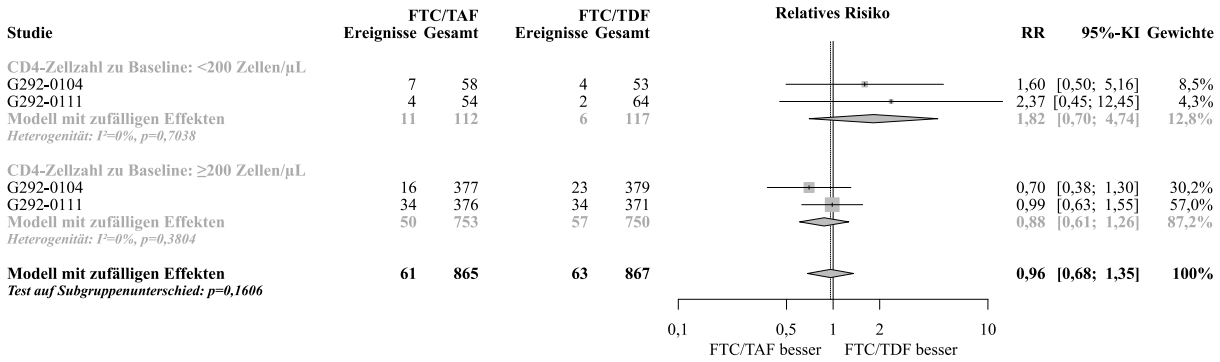


Abbildung 328: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC) unter Ausschluss der Studie G292-0102, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.3.17 Subgruppenanalysen zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Tabelle 4-249: Subgruppenanalyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
G292-0102	99	1 (1,0)	51	1 (2,0)	POR: 0,49 [0,03; 9,19], 0,6317 0,51 [0,03; 8,33], 0,6367 0,52 [0,03; 8,07], 0,6365
G292-0104	397	7 (1,8)	385	8 (2,1)	POR: 0,85 [0,30; 2,35], 0,7485 0,85 [0,30; 2,36], 0,7487 0,85 [0,31; 2,32], 0,7487
G292-0111	380	4 (1,0)	368	4 (1,1)	POR: 0,97 [0,24; 3,90], 0,9636 0,97 [0,24; 3,90], 0,9636 0,97 [0,24; 3,84], 0,9636

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
≥50 Jahre					
G292-0102	13	0	7	1 (1,4)	POR: 0,06 [0,00; 3,50], 0,1730 0,16 [0,01; 4,50], 0,2822 0,19 [0,01; 4,15], 0,2914
G292-0104	38	0	47	3 (6,4)	POR: 0,16 [0,02; 1,57], 0,1150 0,17 [0,01; 3,30], 0,2384 0,18 [0,01; 3,30], 0,2454
G292-0111	51	0	67	0	n.b. n.b.
				p-Wert des Interaktionstest	POR: 0,0800 0,1716 0,1827

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

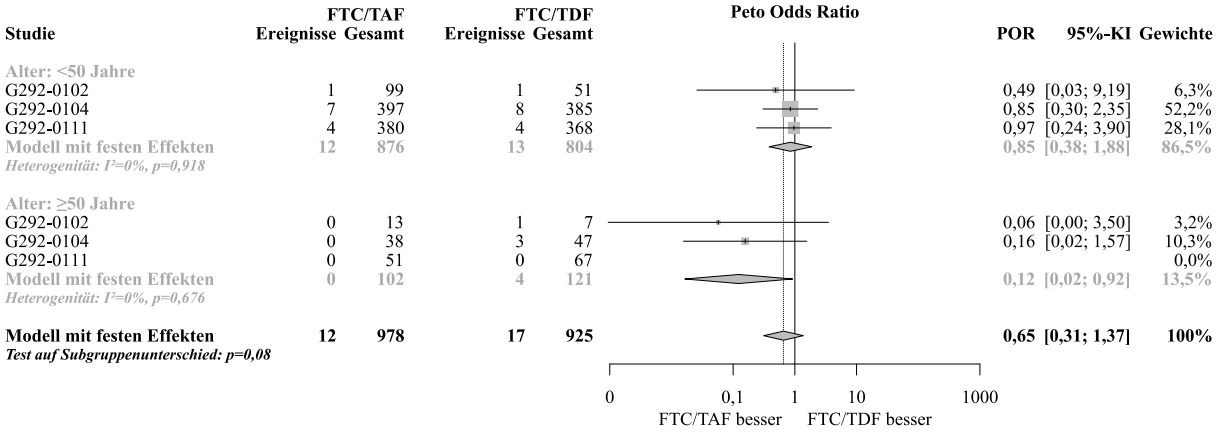


Abbildung 329: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

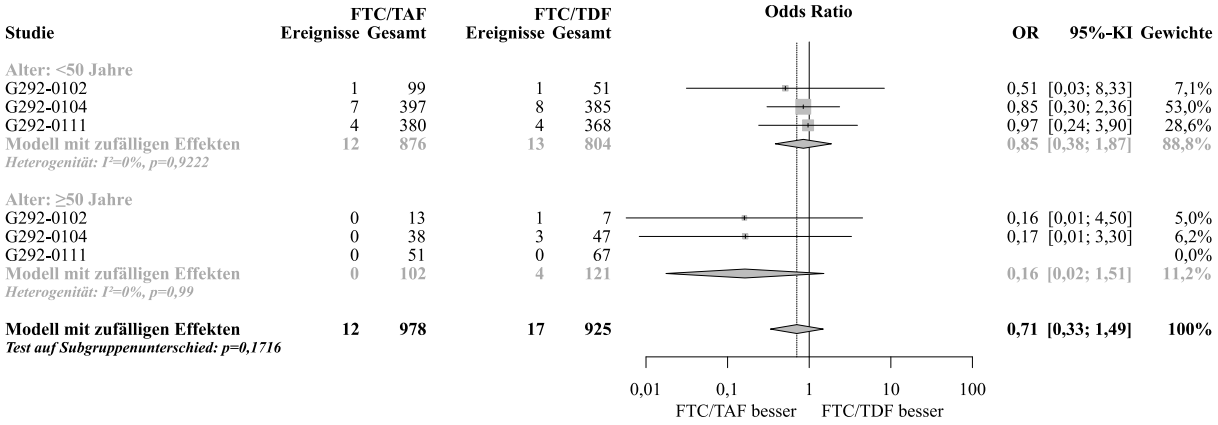


Abbildung 330: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

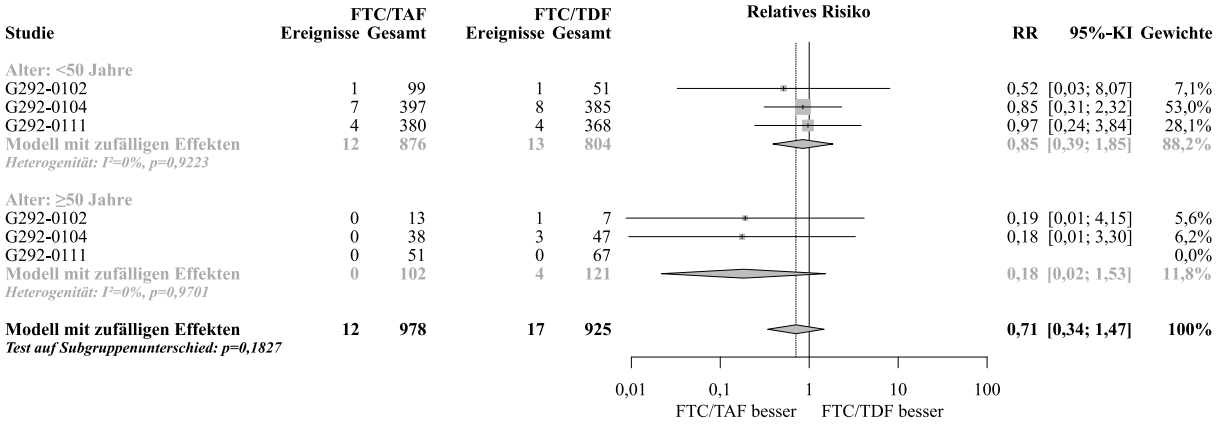


Abbildung 331: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.3.18 Subgruppenanalysen zu Osteoporose (PT)

Tabelle 4-250: Subgruppenanalyse zu Osteoporose (PT), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
USA					
G292-0104	252	2 (0,8)	250	5 (2,0)	0,39 [0,08; 2,04], 0,2657 0,40 [0,08; 2,03], 0,2666
G292-0111	280	2 (0,7)	282	4 (1,4)	0,50 [0,09; 2,75], 0,4257 0,50 [0,09; 2,73], 0,4261
ex-USA					
G292-0104	183	4 (2,2)	182	3 (1,6)	1,33 [0,29; 6,04], 0,7091 1,33 [0,30; 5,84], 0,7091
G292-0111	151	3 (2,0)	153	1 (0,7)	3,08 [0,32; 29,96], 0,3322 3,04 [0,32; 28,90], 0,3332
				p-Wert des Interaktionstest	0,1223 0,1230

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.
FTC=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

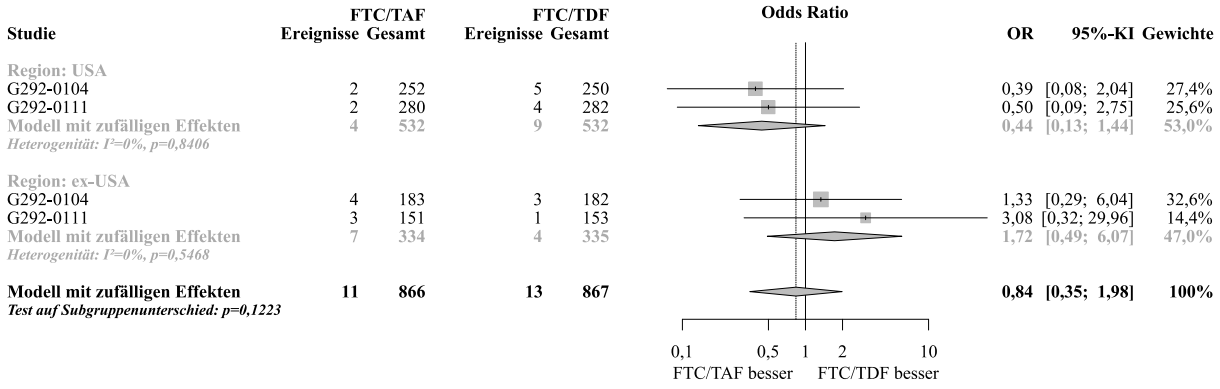


Abbildung 332: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

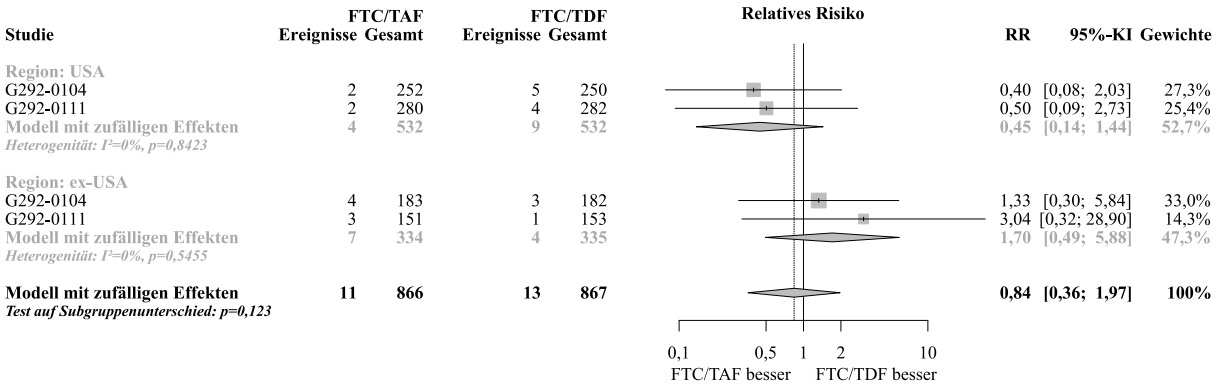


Abbildung 333: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.3.19 Subgruppenanalysen zu Osteopenie (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.3.20 Subgruppenanalysen zu Prozentuale Veränderung Knochendichte

Tabelle 4-251: Subgruppenanalyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
G292-0102	69	-0,545 (2,3201)	39	-3,223 (3,6700)	2,68 [1,40; 3,95], <0,0001 SMD: 0,92 [0,51; 1,34]
G292-0104	237	-0,713 (3,4712)	249	-3,202 (3,1917)	2,49 [1,90; 3,08], <0,0001 SMD: 0,75 [0,56; 0,93]
G292-0111	221	-0,177 (3,5973)	232	-2,283 (3,4991)	2,11 [1,45; 2,76], <0,0001 SMD: 0,59 [0,40; 0,78]

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Nicht-kaukasisch					
G292-0102	30	-0,978 (1,718)	18	-2,587 (2,5514)	1,61 [0,28; 2,94], 0,0177 SMD: 0,77 [0,16; 1,37]
G292-0104	172	-1,033 (2,8845)	164	-2,981 (3,1617)	1,95 [1,30; 2,60], <0,0001 SMD: 0,64 [0,42; 0,86]
G292-0111	180	-0,818 (2,6722)	178	-2,866 (2,6146)	2,05 [1,50; 2,60], <0,0001 SMD: 0,75 [0,45; 1,05]
				p-Wert des Interaktionstest	0,1916

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

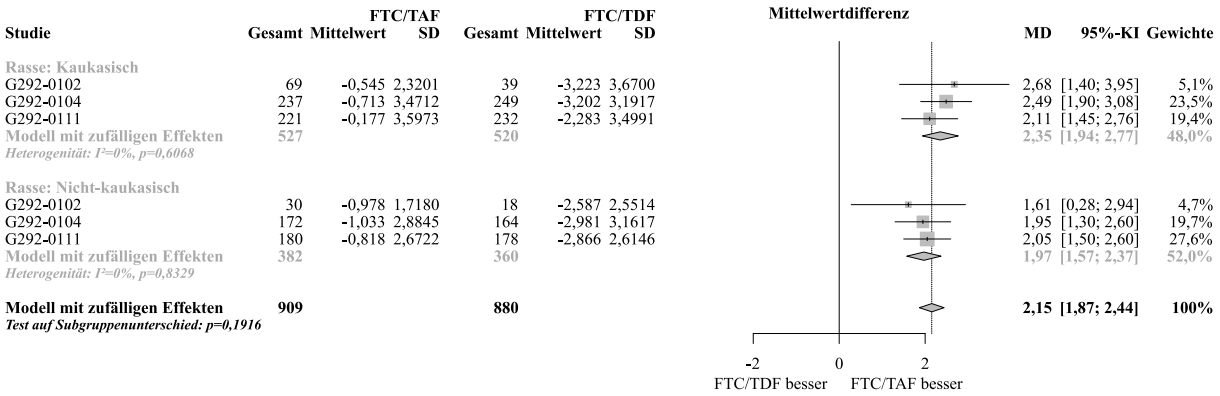


Abbildung 334: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, LOCF-Imputation, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-252: Subgruppenanalyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte, stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<100.000 Kopien/mL					
G292-0102	86	-0,544 (2,0520)	42	-2,791 (2,5760)	2,25 [1,36; 3,14], <0,0001 SMD: 1,00 [0,61; 1,39]
G292-0104	314	-0,699 (2,8920)	322	-2,847 (2,9893)	2,15 [1,69; 2,61], <0,0001 SMD: 0,73 [0,57; 0,89]
G292-0111	315	-0,499 (2,8993)	315	-2,308 (2,9650)	1,81 [1,35; 2,27], <0,0001 SMD: 0,62 [0,46; 0,78]
≥100.000 Kopien/mL					
G292-0102	13	-1,550 (2,6801)	15	-3,667 (4,9780)	2,12 [-0,79; 5,03], 0,1539
G292-0104	95	-1,340 (4,1625)	91	-4,059 (3,6329)	2,72 [1,60; 3,84], <0,0001 SMD: 0,69 [0,40; 0,99]
G292-0111	86	-0,337 (4,2349)	95	-3,292 (3,6340)	2,95 [1,80; 4,11], <0,0001 SMD: 0,75 [0,45; 1,05]
				p-Wert des Interaktionstest	0,0691

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

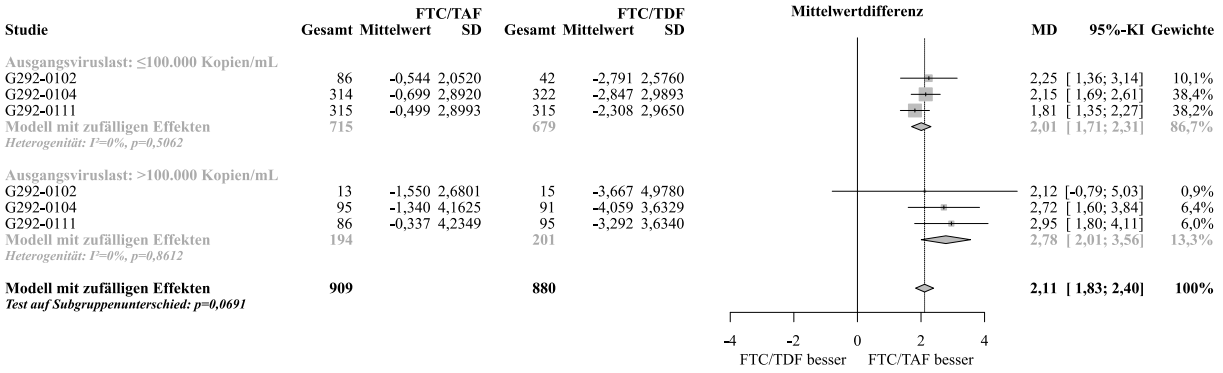


Abbildung 335: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte, stratifiziert nach Ausgangsviruslast zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, LOCF-Imputation, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-253: Subgruppenanalyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
USA					
G292-0104	235	-0,544 (3,4055)	232	-2,996 (3,4948)	2,45 [1,83; 3,08], <0,0001 SMD: 0,71 [0,52; 0,90]
G292-0111	257	-0,242 (3,7325)	265	-2,447 (3,4303)	2,21 [1,59; 2,82], <0,0001 SMD: 0,61 [0,44; 0,79]
ex-USA					
G292-0104	174	-1,257 (2,9564)	181	-3,267 (2,7200)	2,01 [1,42; 2,60], <0,0001 SMD: 0,71 [0,49; 0,92]
G292-0111	144	-0,862 (1,9856)	145	-2,698 (2,5822)	1,84 [1,31; 2,37], <0,0001 SMD: 0,79 [0,56; 1,03]
				p-Wert des Interaktionstest	0,1707

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

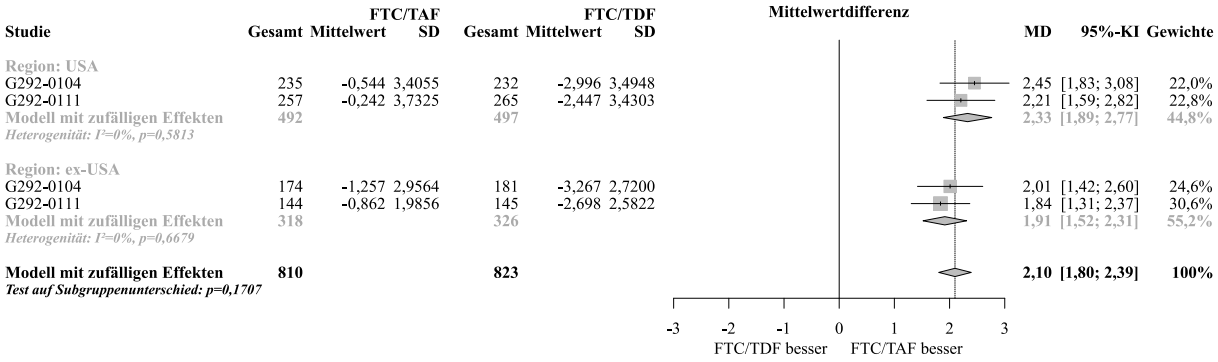


Abbildung 336: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, LOCF-Imputation, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-254: Subgruppenanalyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
G292-0102	72	-1,044 (3,8677)	40	-3,173 (3,1264)	2,13 [0,81; 3,45], 0,0015 SMD: 0,58 [0,19; 0,98]
G292-0104	238	-1,773 (2,9911)	250	-3,250 (3,5315)	1,48 [0,90; 2,06], <0,0001 SMD: 0,45 [0,27; 0,63]
G292-0111	223	-1,438 (3,1535)	233	-2,698 (3,1278)	1,26 [0,68; 1,84], <0,0001 SMD: 0,40 [0,22; 0,59]
Nicht-kaukasisch					
G292-0102	30	-0,737 (2,1524)	18	-3,113 (3,4495)	2,38 [0,61; 4,15], 0,0085 SMD: 0,86 [0,25; 1,48]
G292-0104	172	-0,672 (3,0584)	164	-2,655 (3,2422)	1,98 [1,31; 2,66], <0,0001 SMD: 0,63 [0,41; 0,85]
G292-0111	184	-0,973 (2,8627)	181	-2,818 (2,9750)	1,85 [1,25; 2,44], <0,0001 SMD: 0,63 [0,42; 0,84]
				p-Wert des Interaktionstest	0,0937

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

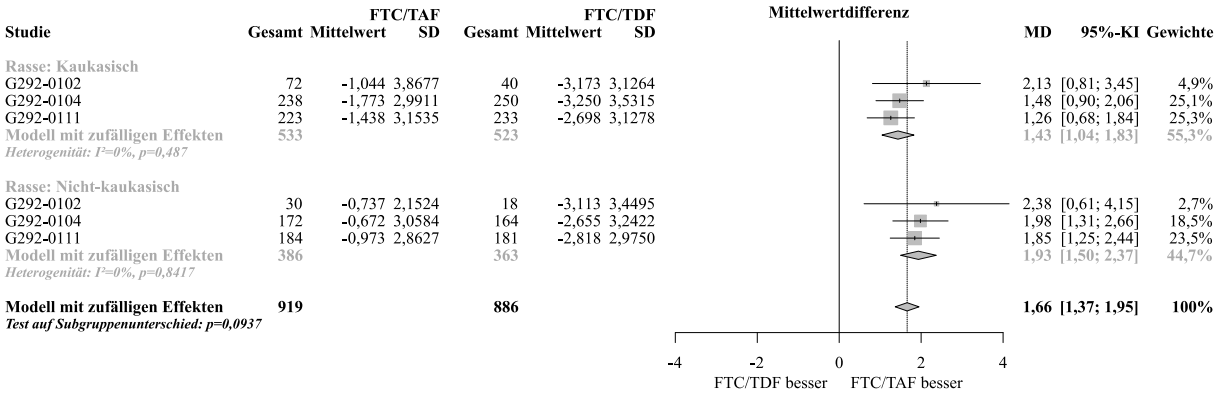


Abbildung 337: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, LOCF-Imputation, Woche 48, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten (in Kombination mit EVG/co, Woche 96)

4.3.1.3.2.4.1 Subgruppenanalysen zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot])

Tabelle 4-255: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
G292-0104	397	354 (89,2)	385	337 (87,5)	1,17 [0,76; 1,82], 0,4759 1,02 [0,97; 1,07], 0,4762
G292-0111	380	314 (82,6)	368	302 (82,1)	1,04 [0,71; 1,51], 0,8390 1,01 [0,94; 1,08], 0,8391
≥50 Jahre					
G292-0104	38	34 (89,5)	47	44 (93,6)	0,58 [0,12; 2,76], 0,4938 0,96 [0,84; 1,09], 0,5020
G292-0111	51	48 (94,1)	67	56 (83,6)	3,14 [0,83; 11,93], 0,0924 1,13 [0,99; 1,28], 0,0656
				p-Wert des Interaktionstest	0,7613 0,7802

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

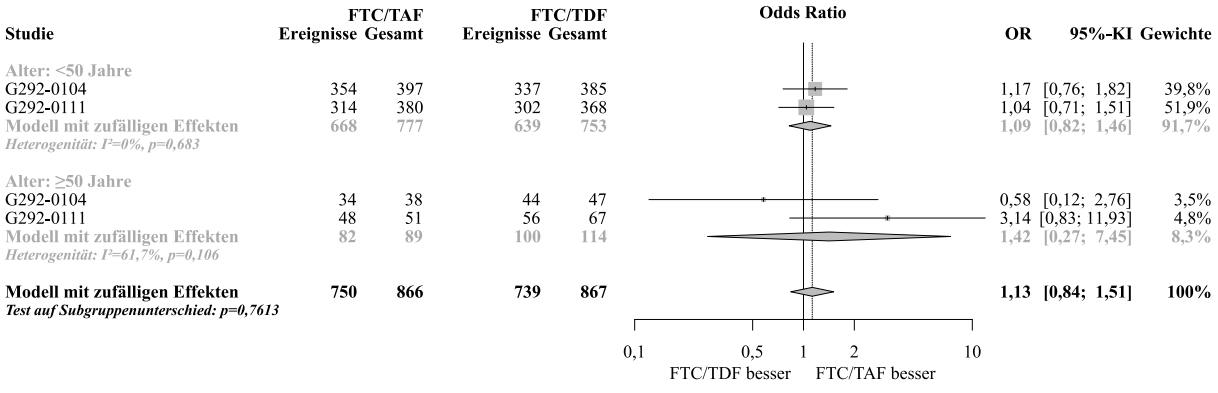


Abbildung 338: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

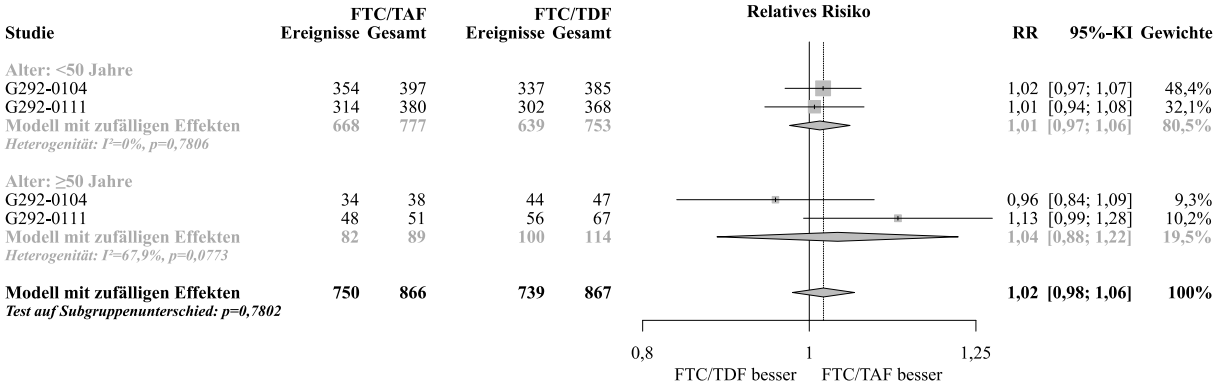


Abbildung 339: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-256: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Männlich					
G292-0104	364	324 (89,0)	376	331 (88,0)	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
Weiblich					
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
				p-Wert des Interaktionstest	0,8781 0,8965

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

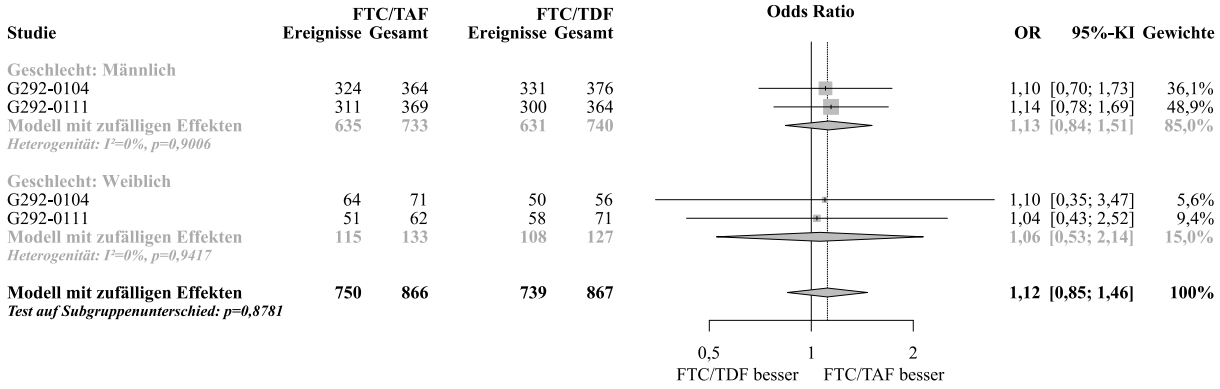


Abbildung 340: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

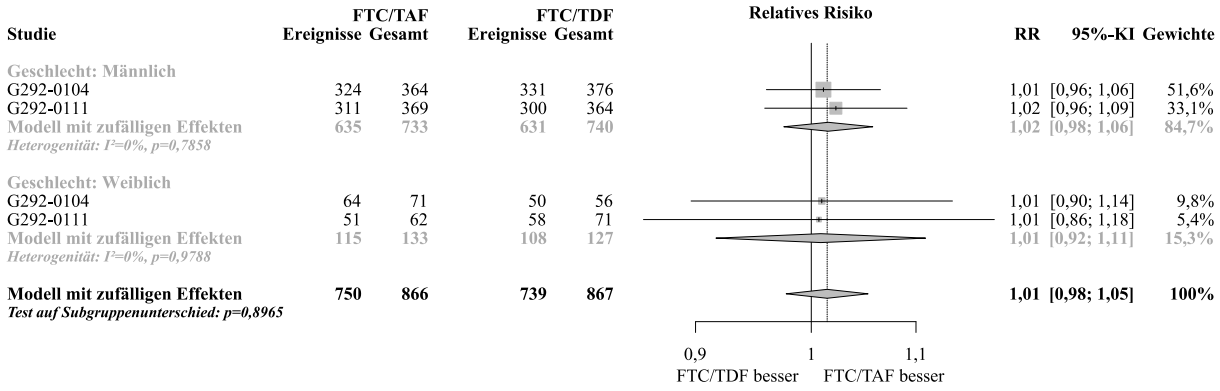


Abbildung 341: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-257: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
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 (84,0)	1,06 [0,65; 1,73], 0,8263 1,01 [0,93; 1,09], 0,8262

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Nicht-kaukasisch					
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
				p-Wert des Interaktionstest	0,7886 0,7276

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

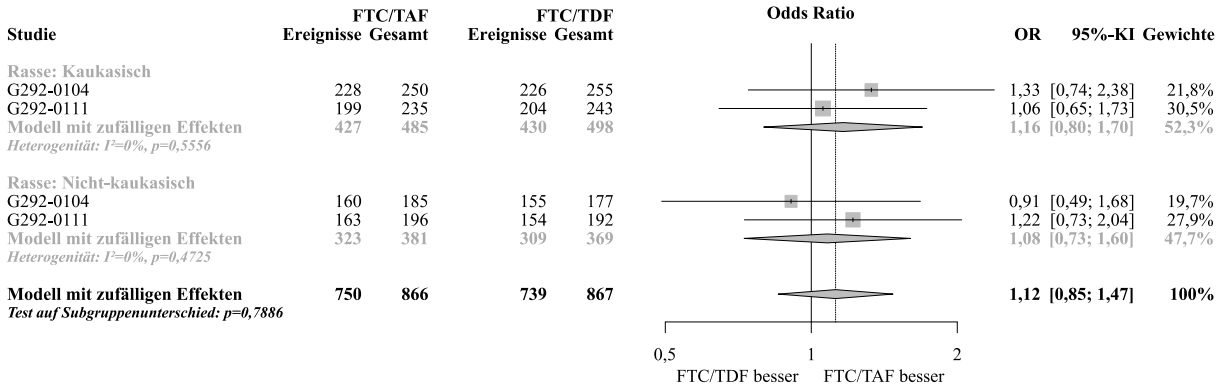


Abbildung 342: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

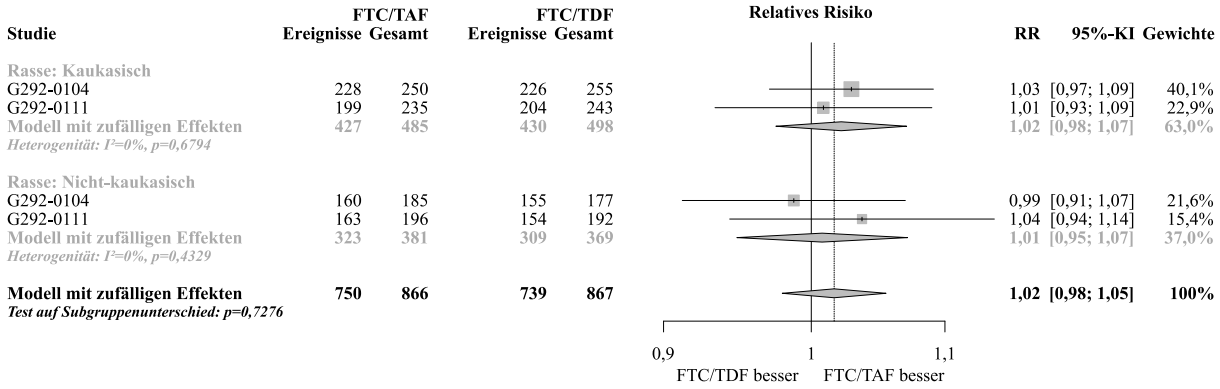


Abbildung 343: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48)

Tabelle 4-258: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
≤100.000 Kopien/mL					
G292-0104	331	303 (81,7)	336	297 (87,5)	1,42 [0,85; 2,37], 0,1779 1,04 [0,98; 1,09], 0,1764
G292-0111	339	284 (84,8)	336	276 (82,8)	1,12 [0,75; 1,68], 0,5727 1,02 [0,95; 1,09], 0,5728
>100.000 Kopien/mL					
G292-0104	104	85 (91,5)	96	84 (88,4)	0,64 [0,29; 1,40], 0,2625 0,93 [0,83; 1,05], 0,2581
G292-0111	92	78 (83,8)	99	82 (82,1)	1,16 [0,53; 2,50], 0,7145 1,02 [0,90; 1,16], 0,7139
				p-Wert des Interaktionstest	0,2939 0,2803

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

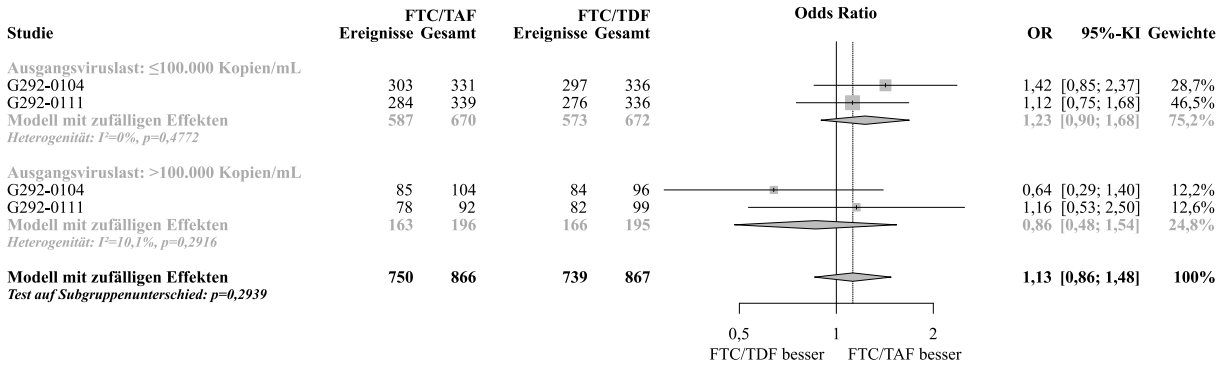


Abbildung 344: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

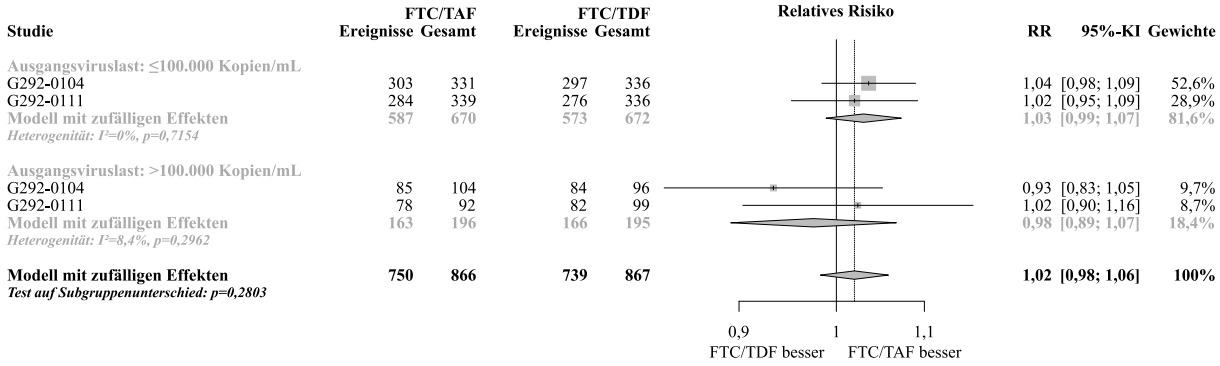


Abbildung 345: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-259: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
<200 Zellen/µL					
G292-0104	58	47 (81,0)	53	47 (88,7)	0,55 [0,19; 1,60], 0,2685 0,91 [0,78; 1,07], 0,2614
G292-0111	54	46 (85,2)	64	50 (78,1)	1,61 [0,62; 4,19], 0,3291 1,09 [0,92; 1,29], 0,3209
≥200 Zellen/µL					
G292-0104	377	341 (90,5)	379	334 (88,1)	1,28 [0,80; 2,03], 0,3024 1,03 [0,98; 1,08], 0,3018
G292-0111	376	316 (84,0)	371	308 (83,0)	1,08 [0,73; 1,59], 0,7061 1,01 [0,95; 1,08], 0,7061
				p-Wert des Interaktionstest	0,7480 0,7755

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

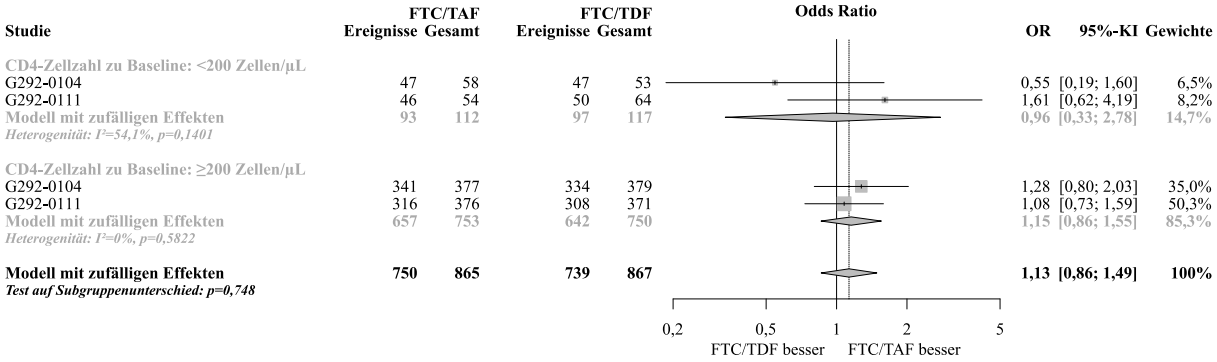


Abbildung 346: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

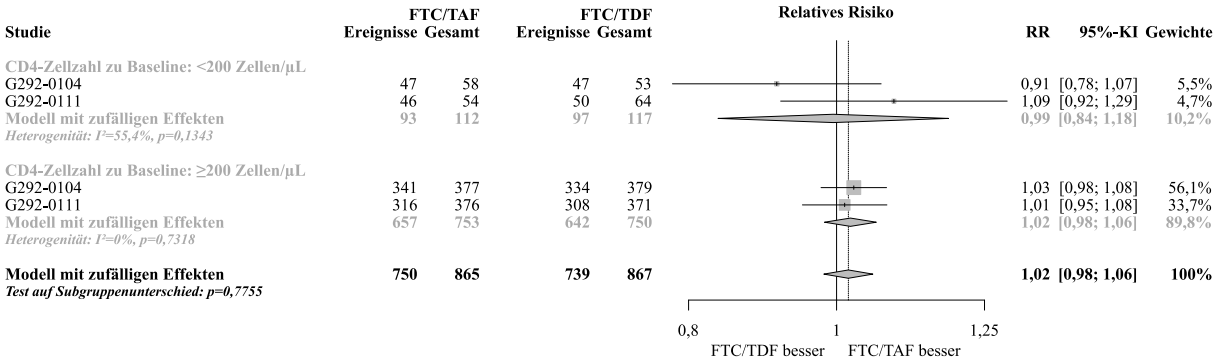


Abbildung 347: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-260: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
USA					
G292-0104	252	217 (86,1)	250	215 (86,0)	1,01 [0,61; 1,67], 0,9713 1,00 [0,93; 1,07], 0,9713
G292-0111	280	235 (83,9)	282	231 (81,9)	1,15 [0,74; 1,79], 0,5261 1,02 [0,95; 1,10], 0,5260
ex-USA					
G292-0104	183	171 (93,4)	182	166 (91,2)	1,37 [0,63; 2,99], 0,4242 1,02 [0,97; 1,09], 0,4233
G292-0111	151	127 (84,1)	153	127 (83,0)	1,08 [0,59; 1,99], 0,7960 1,01 [0,92; 1,12], 0,7960
				p-Wert des Interaktionstest	0,7752 0,8018

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

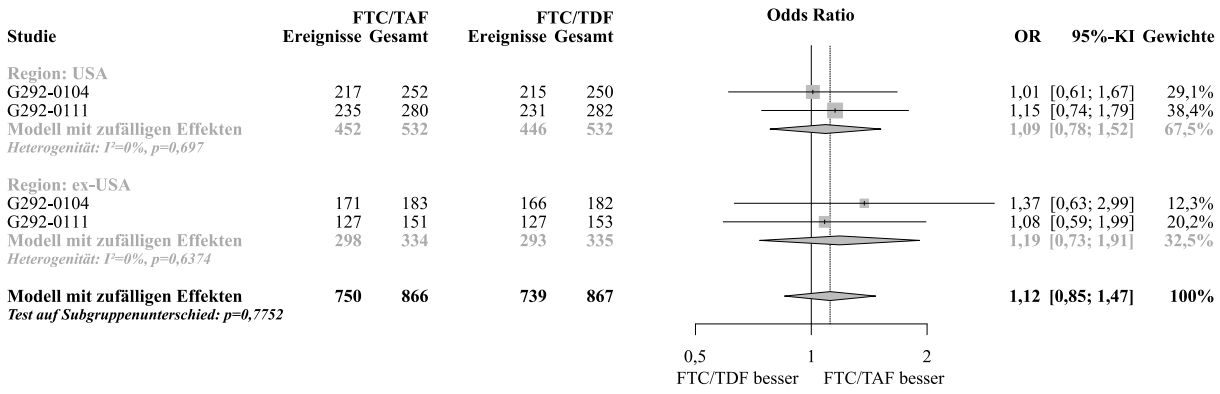


Abbildung 348: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

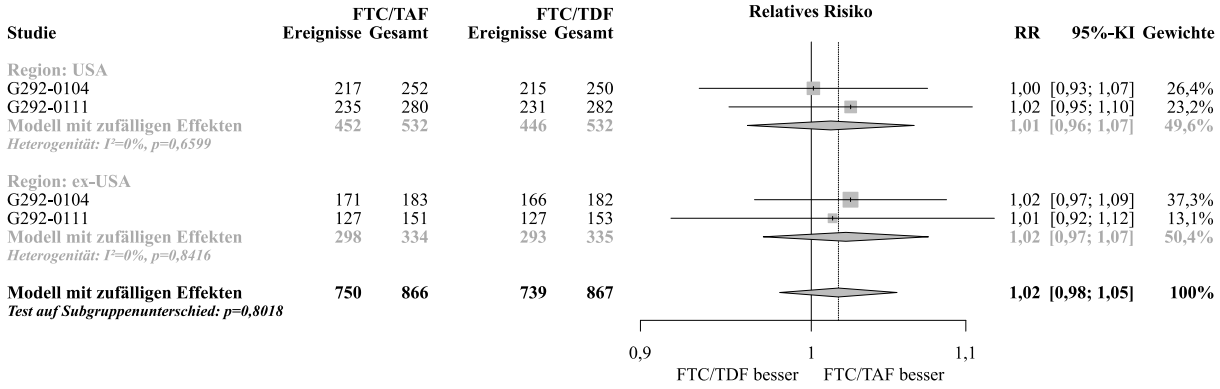


Abbildung 349: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.4.2 Subgruppenanalysen zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)

Tabelle 4-261: Subgruppenanalyse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Männlich					
G292-0104	361	268 (199,7)	375	266 (208,6)	2,00 [-27,50; 31,50], 0,8943
G292-0111	365	262 (183,9)	363	245 (182,8)	17,00 [-9,64; 43,64], 0,2110
Weiblich					
G292-0104	71	316 (214,3)	56	268 (211,9)	48,00 [-26,60; 122,60], 0,2073
G292-0111	62	323 (197,5)	69	277 (187,6)	46,00 [-20,15; 112,15], 0,1729
				p-Wert des Interaktionstest	0,1781

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

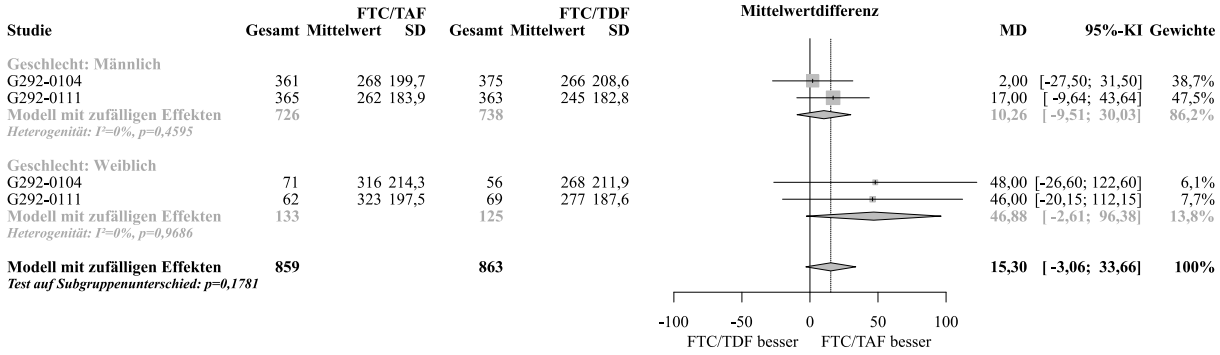


Abbildung 350: Meta-Analyse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-262: Subgruppenanalyse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT mit dem zbAM (G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**Veränderung ab Baseline MW (SD)**	**N**	**Veränderung ab Baseline MW (SD)**	**MD [95%-KI], p-Wert**
≤100.000 Kopien/mL					
G292-0104	330	263 (208,1)	335	247 (212,8)	16,00 [-15,99; 47,99], 0,3269
G292-0111	336	258 (188,1)	333	229 (180,7)	29,00 [1,05; 56,95], 0,0420 SMD: 0,16 [0,01; 0,31]
>100.000 Kopien/mL					
G292-0104	102	315 (179,3)	96	334 (179,4)	-19,00 [-68,99; 30,99], 0,4563
G292-0111	91	321 (174,8)	99	321 (177,0)	0,00 [-50,05; 50,05], 1,0000
				p-Wert des Interaktionstest	0,1174

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

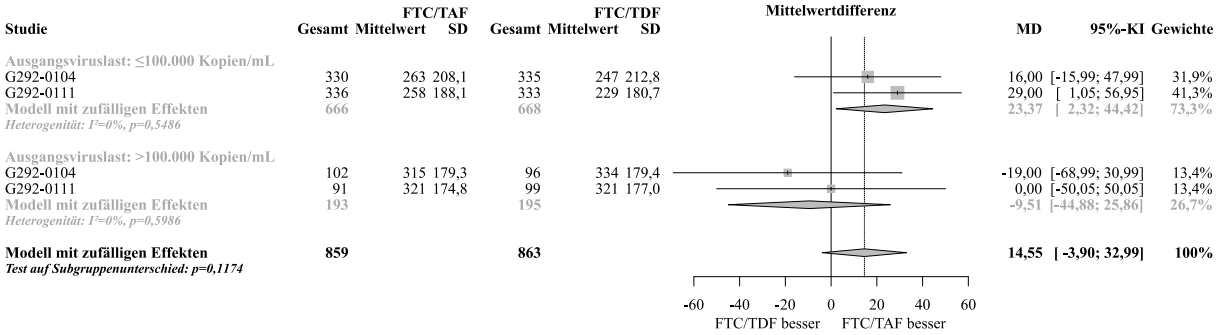


Abbildung 351: Meta-Analyse zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl), stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.4.3 Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L

Tabelle 4-263: Subgruppenanalyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
G292-0104	235	46 (19,6)	225	39 (17,3)	1,16 [0,72; 1,86], 0,5361 1,13 [0,77; 1,66], 0,5364
G292-0111	193	33 (17,1)	201	38 (18,9)	0,88 [0,53; 1,48], 0,6410 0,90 [0,59; 1,38], 0,6412
Nicht-kaukasisch					
G292-0104	161	24 (14,9)	151	18 (11,9)	1,29 [0,67; 2,49], 0,4407 1,25 [0,71; 2,21], 0,4416
G292-0111	165	36 (21,8)	157	16 (10,2)	2,46 [1,30; 4,64], 0,0055 2,14 [1,24; 3,70], 0,0064
				p-Wert des Interaktionstest	0,1273 0,1180

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

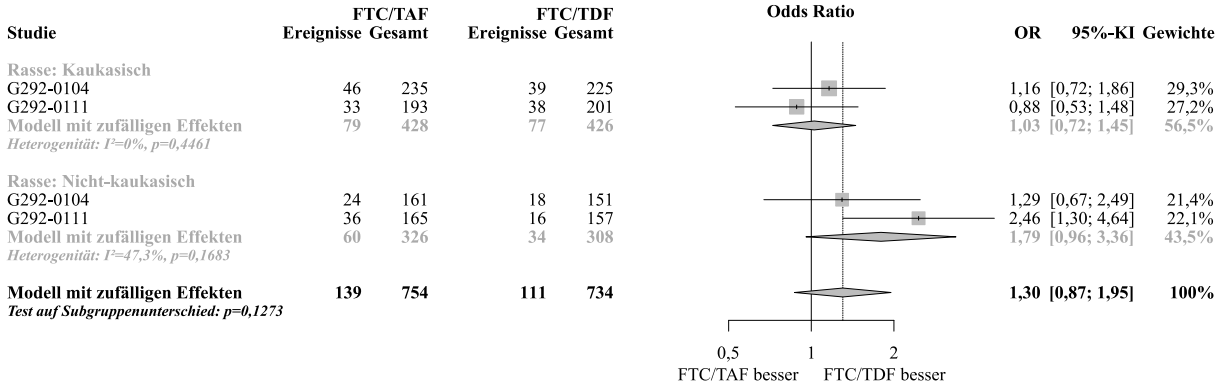


Abbildung 352: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung), stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

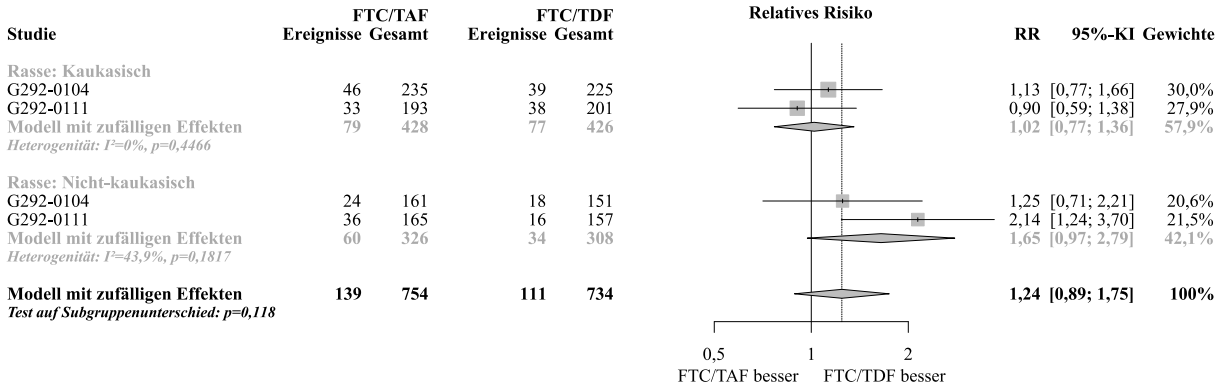


Abbildung 353: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung), stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-264: Subgruppenanalyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
USA					
G292-0104	224	45 (20,1)	215	40 (18,6)	1,10 [0,68; 1,77], 0,6940 1,08 [0,74; 1,58], 0,6941
G292-0111	241	45 (18,7)	237	44 (18,6)	1,01 [0,64; 1,60], 0,9761 1,01 [0,69; 1,46], 0,9761

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
ex-USA					
G292-0104	172	25 (14,5)	161	17 (10,6)	1,44 [0,75; 2,78], 0,2766 1,38 [0,77; 2,45], 0,2781
G292-0111	117	24 (20,5)	121	10 (8,3)	2,86 [1,30; 6,30], 0,0088 2,48 [1,24; 4,96], 0,0101
				p-Wert des Interaktionstest	0,1020 0,0941

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

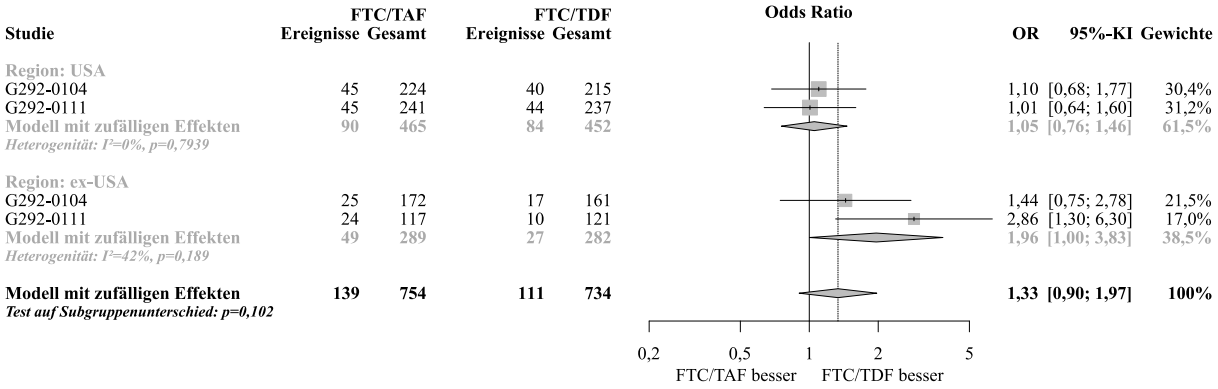


Abbildung 354: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

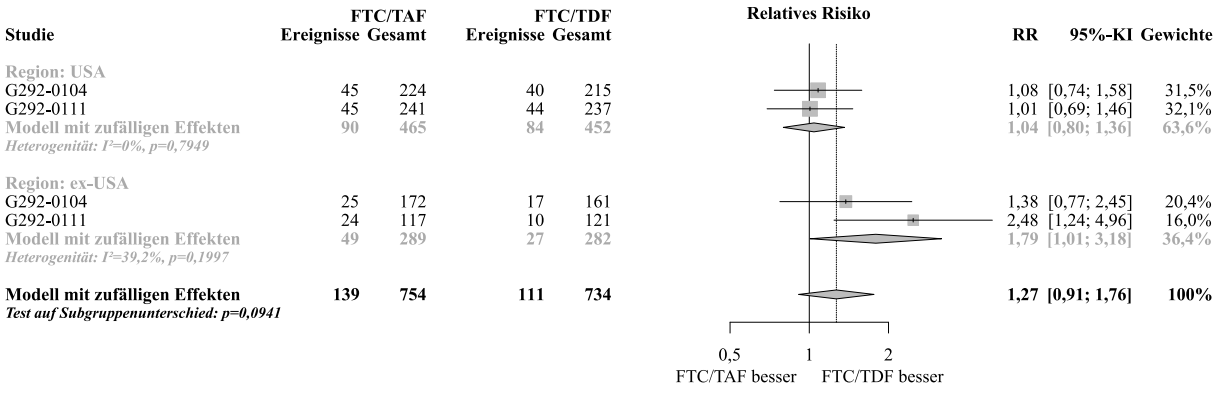


Abbildung 355: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Für die Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung) traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Hinsichtlich Veränderung EQ VAS traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.4 Subgruppenanalysen zu Mortalität

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien mit dem zbAM wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.4.5 Subgruppenanalysen zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-265: Subgruppenanalyse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
G292-0104	250	239 (95,6)	255	249 (97,6)	0,52 [0,19; 1,44], 0,2094 0,98 [0,95; 1,01], 0,2043
G292-0111	235	214 (91,1)	243	232 (95,5)	0,48 [0,23; 1,03], 0,0582 0,95 [0,91; 1,00], 0,0561
Nicht-kaukasisch					
G292-0104	185	171 (92,4)	177	161 (91,0)	1,21 [0,57; 2,57], 0,6120 1,02 [0,95; 1,08], 0,6124
G292-0111	196	183 (93,4)	192	181 (94,3)	0,86 [0,37; 1,96], 0,7121 0,99 [0,94; 1,04], 0,7117
				p-Wert des Interaktionstest	0,0790 0,2182

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

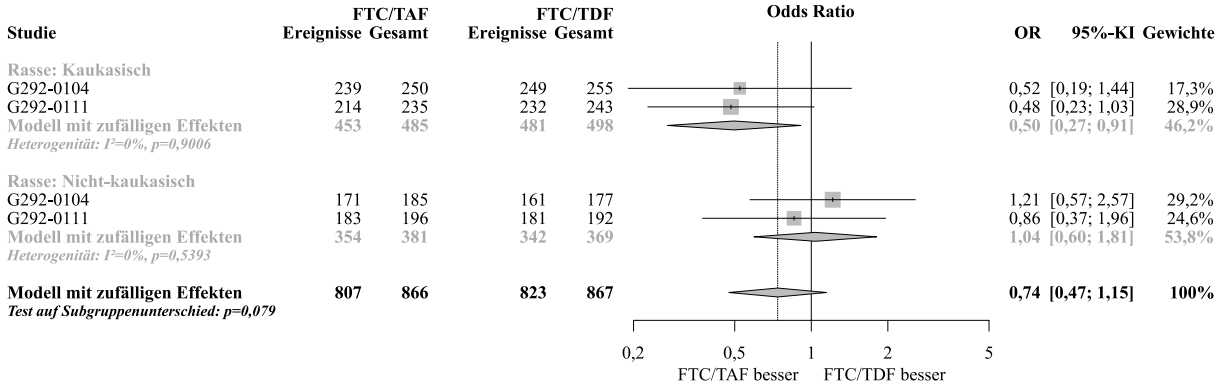


Abbildung 356: Meta-Analyse zu die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

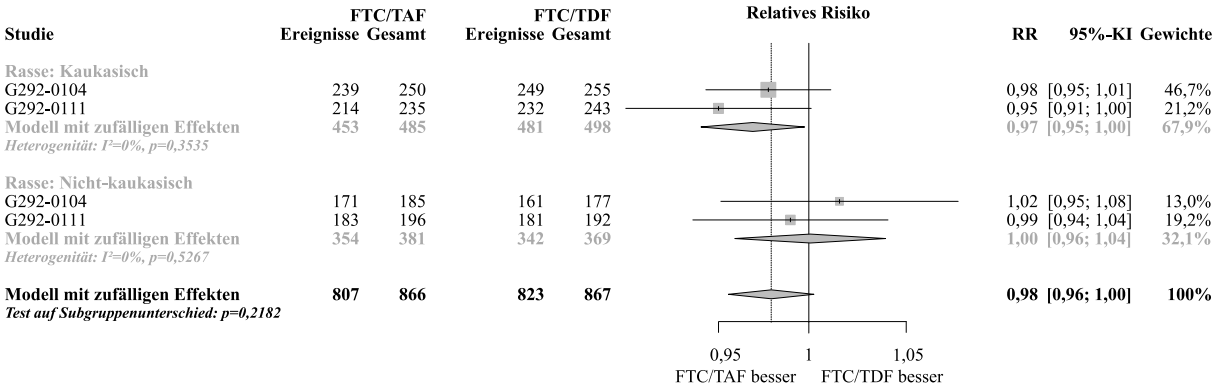


Abbildung 357: Meta-Analyse zu die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-266: Subgruppenanalyse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
USA					
G292-0104	252	240 (95,2)	250	244 (97,6)	0,49 [0,18; 1,33], 0,1626 0,98 [0,94; 1,01], 0,1550
G292-0111	280	254 (90,7)	282	266 (94,3)	0,59 [0,31; 1,12], 0,1068 0,96 [0,92; 1,01], 0,1046

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
ex-USA					
G292-0104	183	170 (92,9)	182	166 (91,2)	1,26 [0,59; 2,70], 0,5519 1,02 [0,96; 1,08], 0,5515
G292-0111	151	143 (94,7)	153	147 (96,1)	0,73 [0,25; 2,16], 0,5684 0,99 [0,94; 1,04] 0,5676
				p-Wert des Interaktionstest	0,1321 0,2409

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

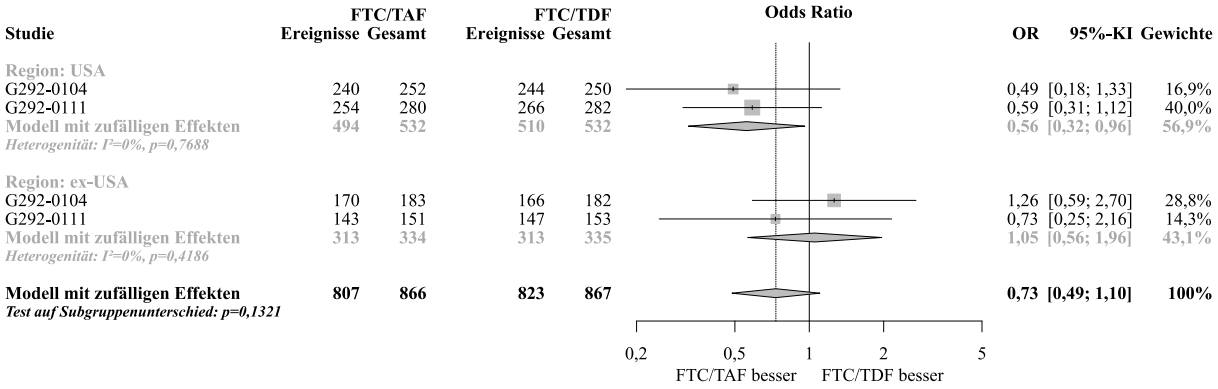


Abbildung 358: Meta-Analyse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

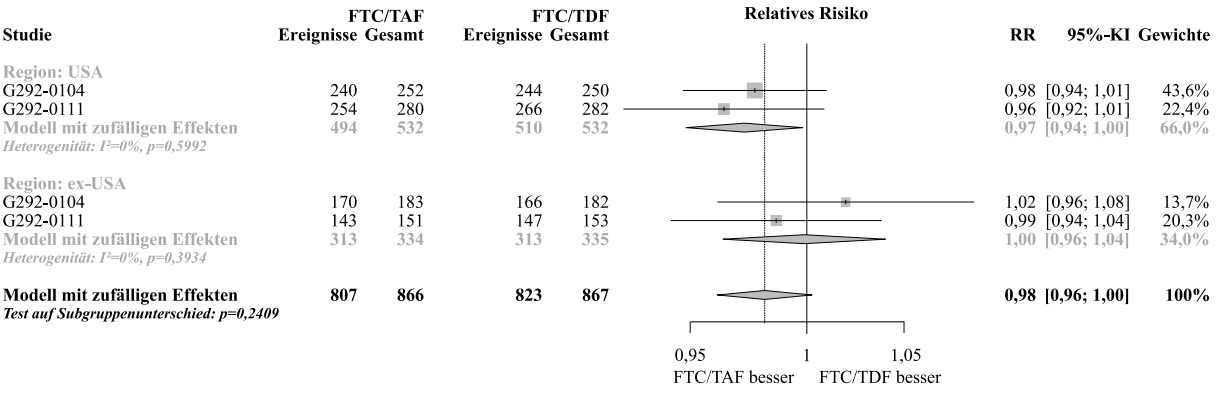


Abbildung 359: Meta-Analyse zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.4.6 Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-267: Subgruppenanalyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
G292-0104	397	49 (12,3)	385	38 (9,9)	1,29 [0,82; 2,01], 0,2725 1,25 [0,84; 1,87], 0,2731
G292-0111	380	38 (10,0)	368	31 (8,4)	1,21 [0,73; 1,99], 0,4569 1,19 [0,76; 1,87], 0,4572
≥50 Jahre					
G292-0104	38	5 (13,2)	47	9 (19,1)	0,64 [0,19; 2,10], 0,4613 0,69 [0,25; 1,88], 0,4648
G292-0111	51	5 (9,8)	67	9 (13,4)	0,70 [0,22; 2,23], 0,5474 0,73 [0,26; 2,05], 0,5493
				p-Wert des Interaktionstest	0,1718 0,1696

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.
FTC=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

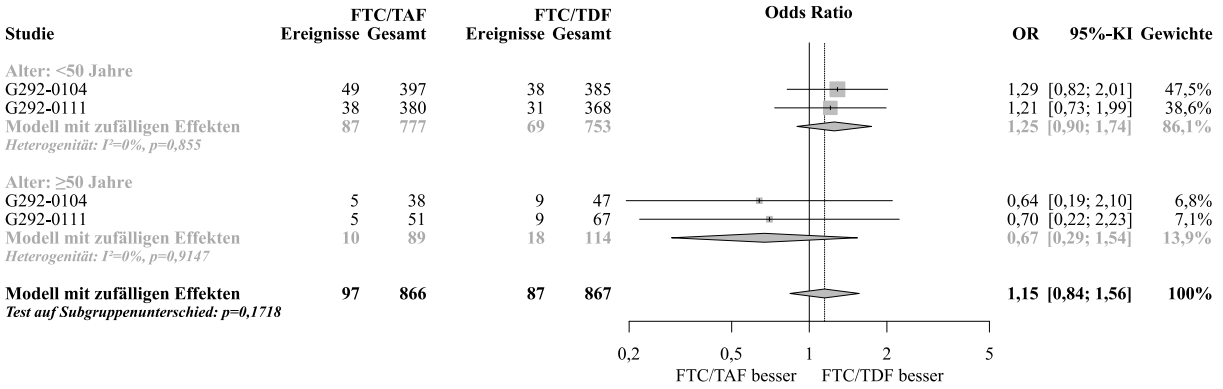


Abbildung 360: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

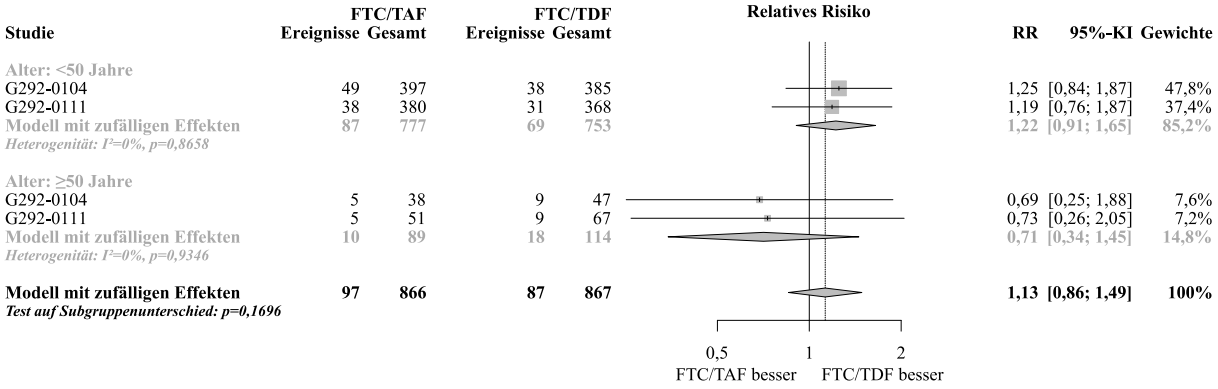


Abbildung 361: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.4.7 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Tabelle 4-268: Subgruppenanalyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<200 Zellen/µL					
G292-0104	58	9 (15,5)	53	3 (5,7)	3,06 [0,78; 11,98], 0,1081 2,74 [0,78; 9,59], 0,1145
G292-0111	54	8 (14,8)	64	2 (3,1)	5,39 [1,09; 26,59], 0,0385 4,74 [1,05; 21,39], 0,0429
≥200 Zellen/µL					
G292-0104	377	46 (12,2)	379	38 (10,0)	1,25 [0,79; 1,97], 0,3420 1,22 [0,81; 1,83], 0,3424
G292-0111	376	42 (11,2)	371	58 (15,6)	0,68 [0,44; 1,04], 0,0745 0,71 [0,49; 1,03], 0,0752
				p-Wert des Interaktionstest	0,0178 0,0192

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

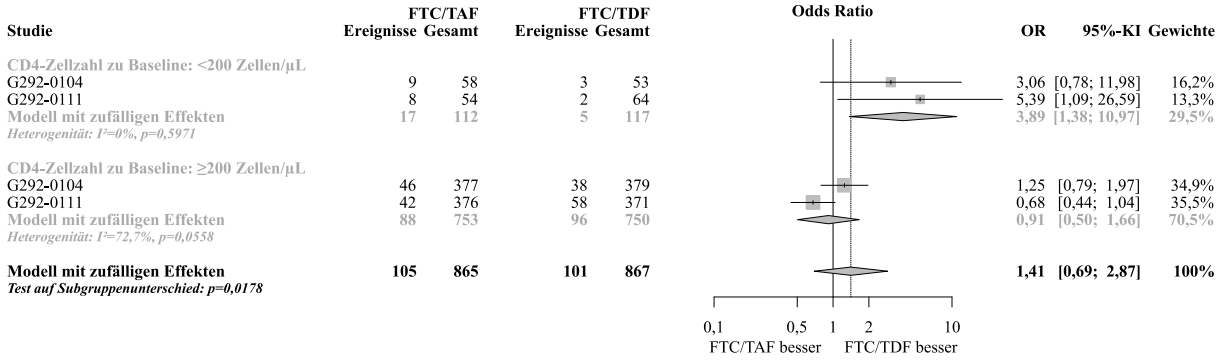


Abbildung 362: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

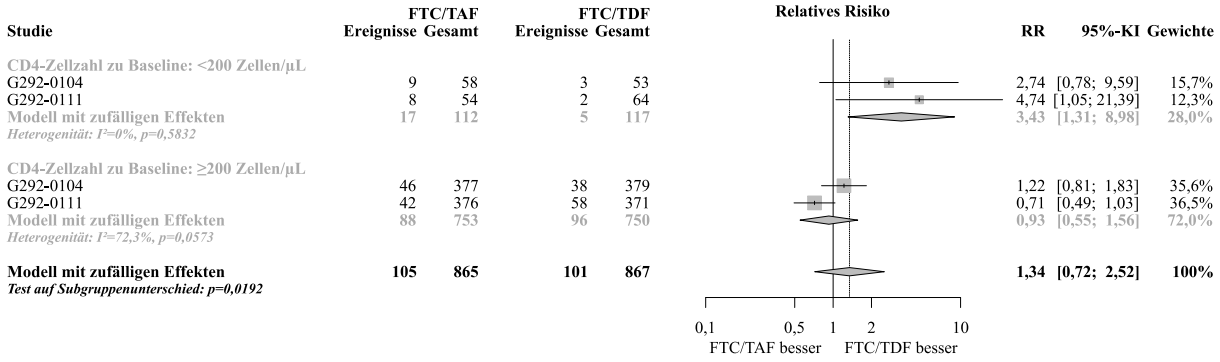


Abbildung 363: Meta-Analyse zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.4.8 Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-269: Subgruppenanalyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<200 Zellen/µL					
G292-0104	58	2 (3,4)	53	1 (1,9)	1,86 [0,16; 21,09], 0,6176 1,83 [0,17; 19,58], 0,6182
G292-0111	54	1 (1,9)	64	1 (1,6)	1,19 [0,07; 19,47], 0,9036 1,19 [0,08; 18,50], 0,9036
≥200 Zellen/µL					
G292-0104	377	3 (0,8)	379	10 (2,6)	0,30 [0,08; 1,08], 0,0661 0,30 [0,08; 1,09], 0,0669
G292-0111	376	4 (1,1)	371	8 (2,2)	0,49 [0,15; 1,63], 0,2446 0,49 [0,15; 1,62], 0,2452
				p-Wert des Interaktionstest	0,1851 0,1841

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

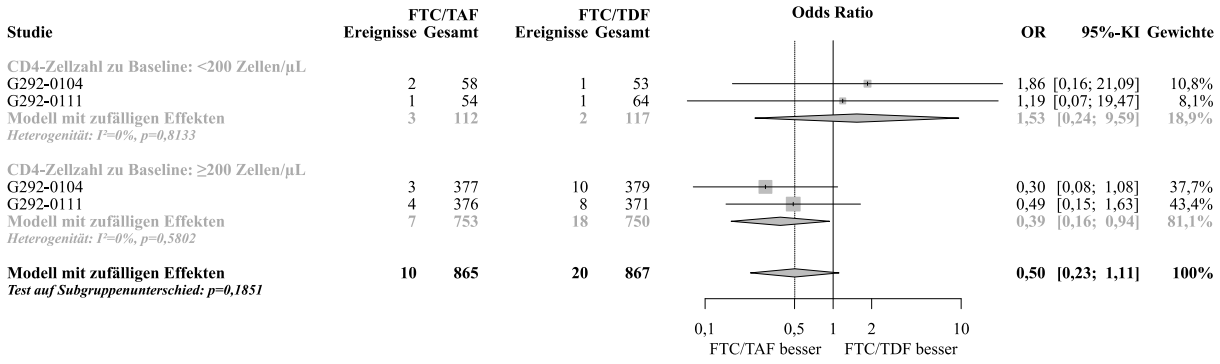


Abbildung 364: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

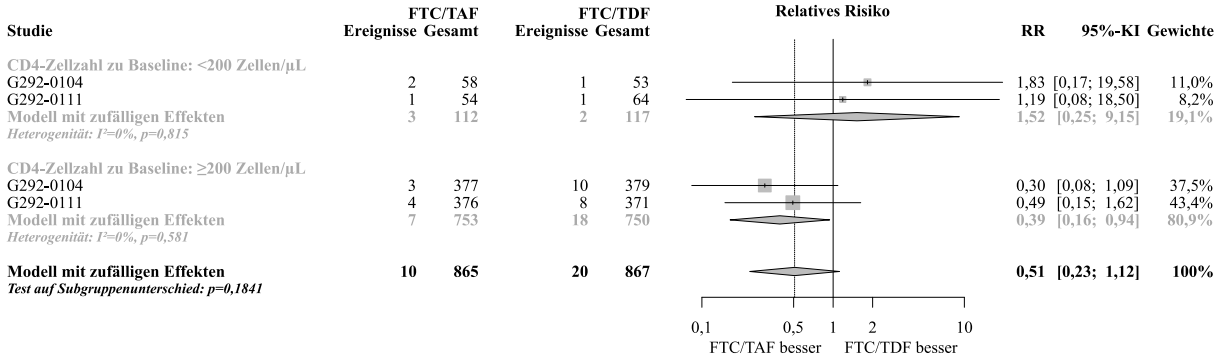


Abbildung 365: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-270: Subgruppenanalyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0102, G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
USA					
G292-0104	252	2 (0,8)	250	7 (2,8)	0,28 [0,06; 1,35], 0,1123 0,28 [0,06; 1,35], 0,1136
G292-0111	280	2 (0,7)	282	7 (2,5)	0,28 [0,06; 1,37], 0,1171 0,29 [0,06; 1,37], 0,1182
ex-USA					
G292-0104	183	3 (1,6)	182	4 (2,2)	0,74 [0,16; 3,36], 0,6983 0,75 [0,17; 3,29], 0,6984
G292-0111	151	3 (2,0)	153	2 (1,3)	1,53 [0,25; 9,29], 0,6438 1,52 [0,26; 8,97], 0,6439
				p-Wert des Interaktionstest	0,1213 0,1216

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

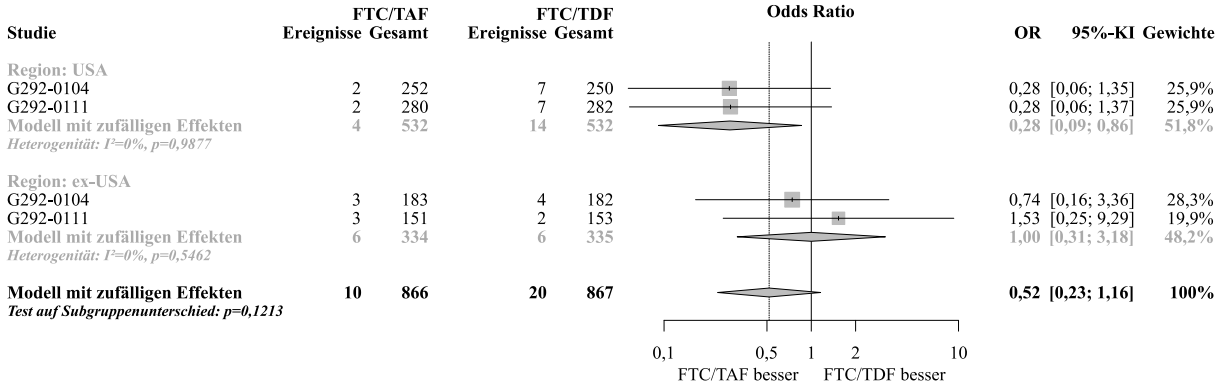


Abbildung 366: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

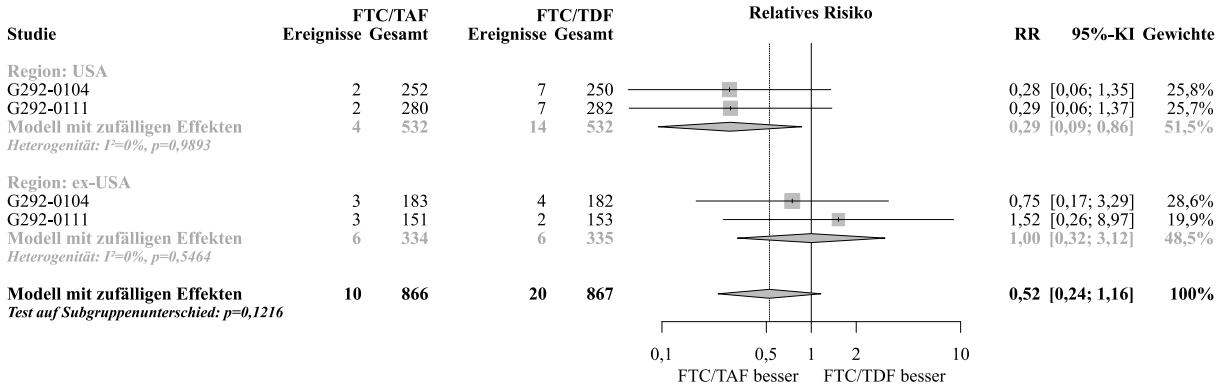


Abbildung 367: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.4.9 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Tabelle 4-271: Subgruppenanalyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<200 Zellen/µL					
G292-0104	58	21 (36,2)	53	14 (26,4)	1,58 [0,70; 3,56], 0,2689 1,37 [0,78; 2,41], 0,2736
G292-0111	54	19 (35,2)	64	18 (28,1)	1,39 [0,64; 3,03], 0,4109 1,25 [0,73; 2,13], 0,4105
≥200 Zellen/µL					
G292-0104	377	90 (23,9)	379	94 (24,8)	0,95 [0,68; 1,33], 0,7659 0,96 [0,75; 1,24], 0,7659
G292-0111	376	121 (32,2)	371	118 (31,8)	1,02 [0,75; 1,38], 0,9125 1,01 [0,82; 1,25], 0,9125
				p-Wert des Interaktionstest	0,1914 0,1978

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.
FTC=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

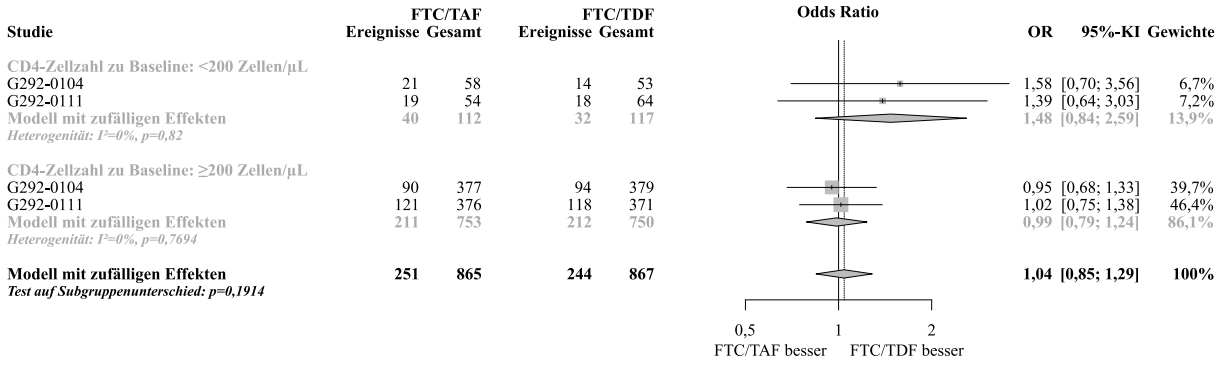


Abbildung 368: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

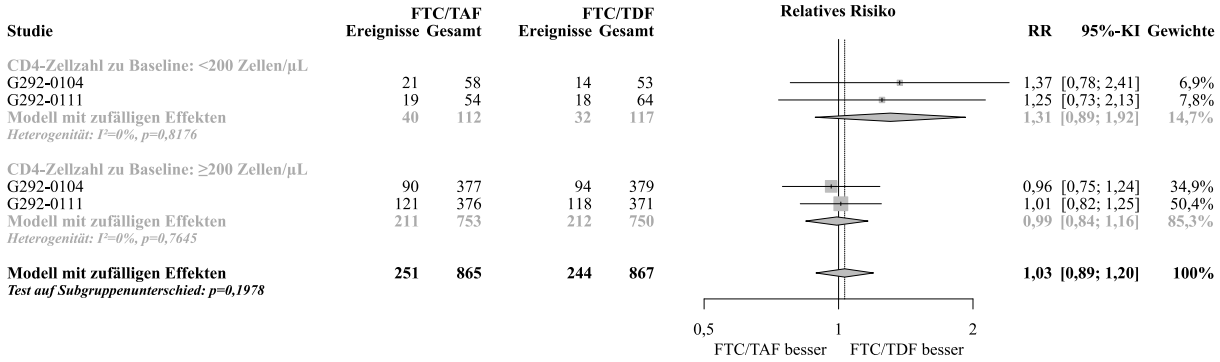


Abbildung 369: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.4.10 Subgruppenanalysen zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.11 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.12 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Tabelle 4-272: Subgruppenanalyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<200 Zellen/µL					
G292-0104	58	34 (28,6)	53	27 (50,9)	1,36 [0,64; 2,89], 0,4173 1,15 [0,82; 1,62], 0,4203
G292-0111	54	27 (50,0)	64	28 (43,8)	1,29 [0,62; 2,66], 0,4980 1,14 [0,78; 1,68], 0,4968

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
≥200 Zellen/µL					
G292-0104	377	191 (50,7)	379	208 (54,9)	0,84 [0,63; 1,12], 0,2455 0,92 [0,81; 1,06], 0,2460
G292-0111	376	211 (56,1)	371	210 (56,6)	0,98 [0,73; 1,31], 0,8933 0,99 [0,87; 1,12], 0,8933
				p-Wert des Interaktionstest	0,1891 0,1959

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

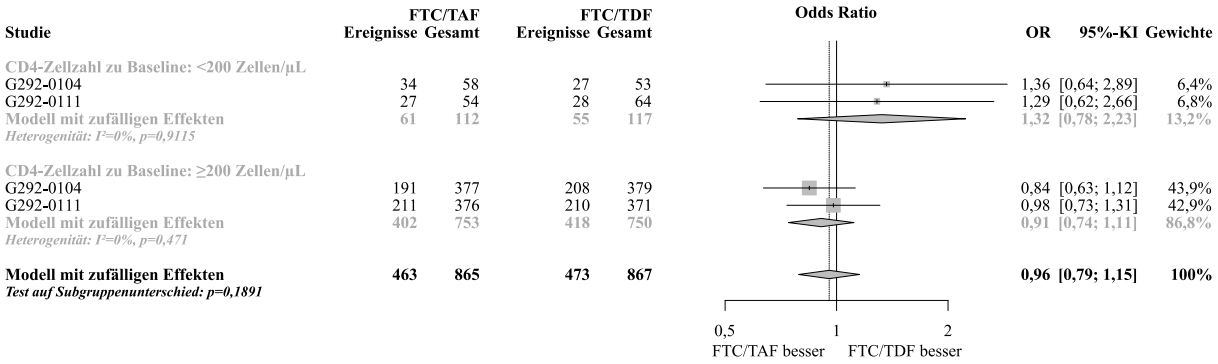


Abbildung 370: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

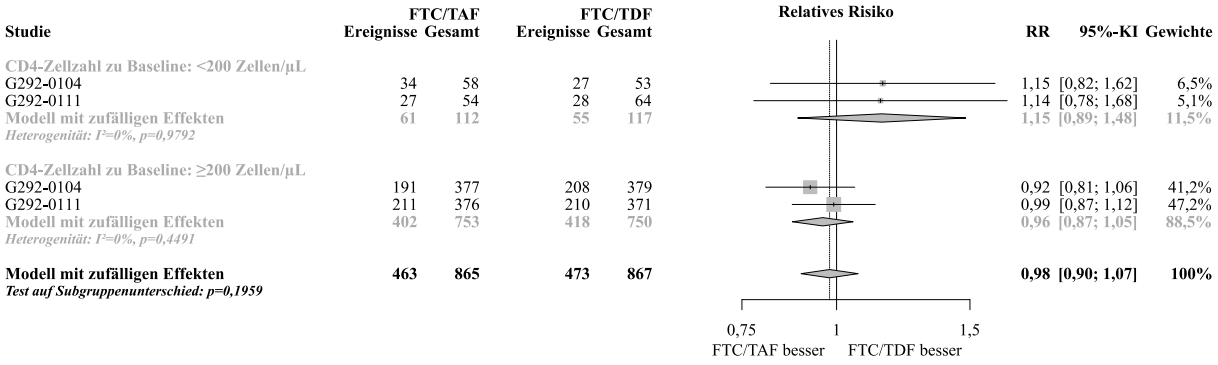


Abbildung 371: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.4.13 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Tabelle 4-273: Subgruppenanalyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
G292-0104	397	29 (7,3)	385	30 (7,8)	0,93 [0,55; 1,59], 0,7964 0,94 [0,57; 1,53], 0,7964
G292-0111	380	30 (7,9)	368	43 (11,7)	0,65 [0,40; 1,06], 0,0825 0,68 [0,43; 1,05], 0,0832
≥50 Jahre					
G292-0104	38	1 (2,6)	47	6 (12,8)	0,18 [0,02; 1,61], 0,1259 0,21 [0,03; 1,64], 0,1355
G292-0111	51	5 (9,8)	67	15 (22,4)	0,38 [0,13; 1,12], 0,0785 0,44 [0,17; 1,13], 0,0866
				p-Wert des Interaktionstest	0,1064 0,1303

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

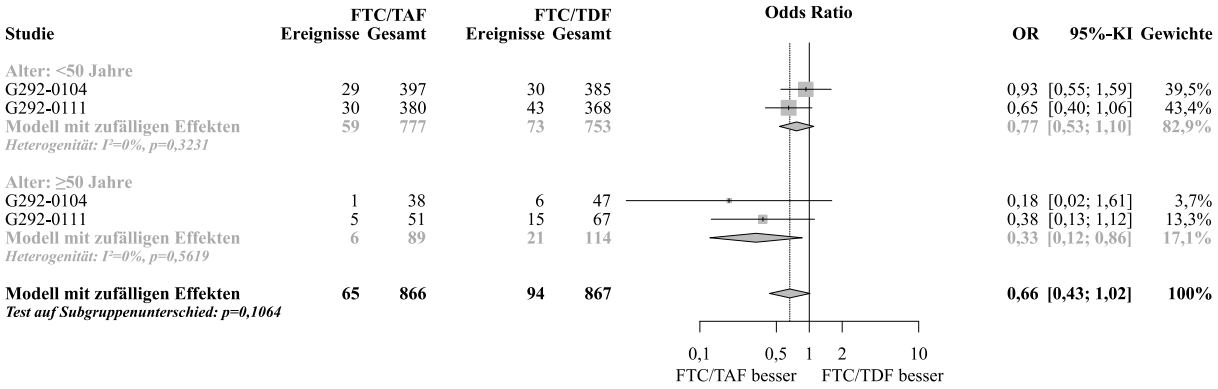


Abbildung 372: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

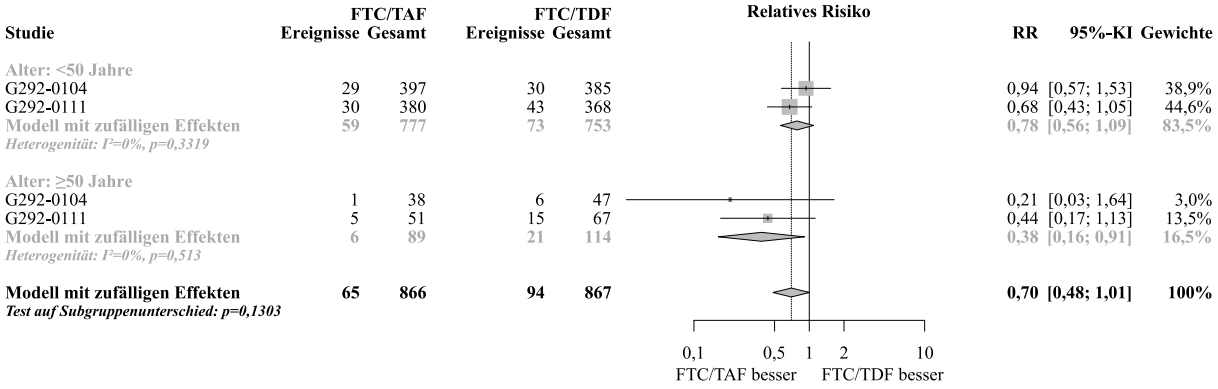


Abbildung 373: Meta-Analyse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.4.14 Subgruppenanalysen zu Nierenfunktionsstörungen

Tabelle 4-274: Ergebnisse zu Veränderung $eGFR_{CG}$, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
G292-0104	363	-2,1 (16,75)	340	-6,7 (17,25)	4,60 [2,08; 7,12], 0,0003
G292-0111	324	1,0 (18,73)	313	-5,7 (17,11)	6,70 [3,92; 9,48], <0,0001
≥50 Jahre					
G292-0104	35	-5,1 (16,74)	43	-11,5 (16,22)	6,40 [-0,97; 13,77], 0,0886
G292-0111	48	1,6 (13,24)	57	-9,0 (14,19)	10,60 [5,35; 15,85], <0,0001
				p-Wert des Interaktionstest	0,1345

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

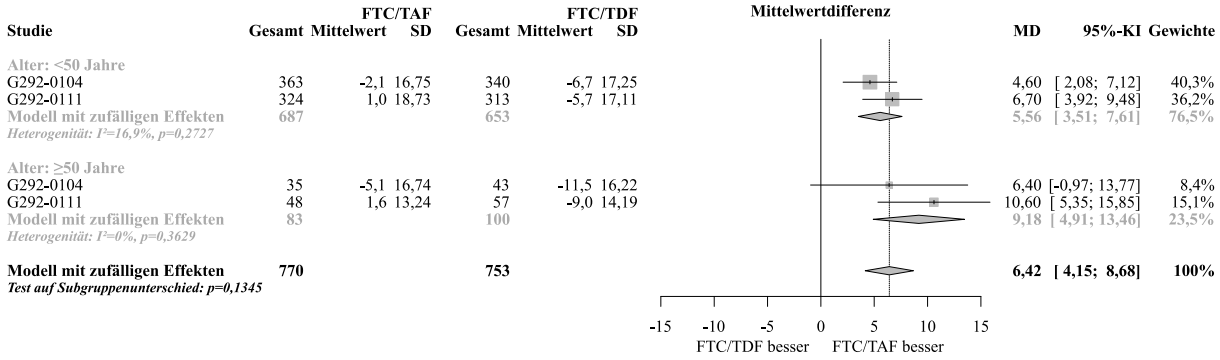


Abbildung 374: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$, stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-275: Ergebnisse zu Veränderung $eGFR_{CG}$, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
G292-0104	235	-0,3 (16,49)	229	-7,5 (16,89)	7,20 [4,16; 10,24], <0,0001
G292-0111	201	0,5 (18,97)	210	-8,1 (17,61)	8,60 [5,06; 12,14], <0,0001
Nicht-kaukasisch					
G292-0104	163	-5,3 (16,75)	154	-7,0 (17,67)	1,70 [-2,09; 5,49], 0,3799
G292-0111	171	1,8 (17,06)	160	-3,8 (15,16)	5,60 [2,13; 9,07], 0,0016
				p-Wert des Interaktionstest	0,0741

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

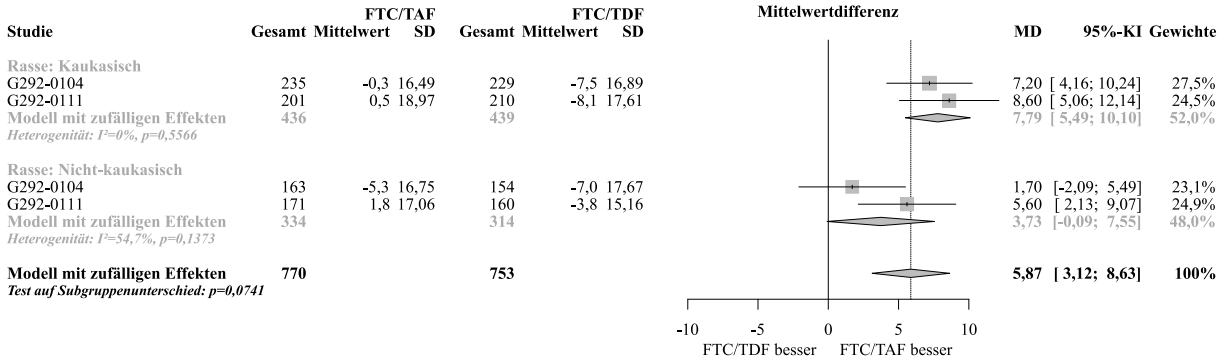


Abbildung 375: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CG}$, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-276: Ergebnisse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
G292-0104	235	-4,4 (10,58)	231	-7,8 (12,26)	3,40 [1,32; 5,48], 0,0014
G292-0111	201	-4,7 (11,9)	210	-9,5 (10,75)	4,80 [2,60; 7,00], <0,0001
Nicht-kaukasisch					
G292-0104	163	-7,8 (11,65)	155	-8,7 (13,22)	0,90 [-1,84; 3,64], 0,5203
G292-0111	172	-4,7 (12,5)	160	-6,7 (13,45)	2,00 [-0,80; 4,80], 0,1613
				p-Wert des Interaktionstest	0,0377

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

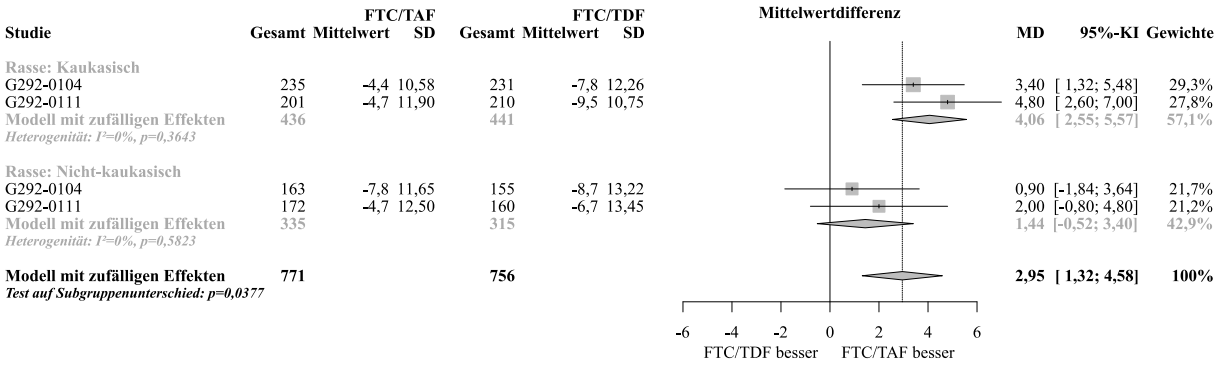


Abbildung 376: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.4.15 Subgruppenanalysen zu strukturelle Nierenschädigungen

Tabelle 4-277: Ergebnisse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Männlich					
G292-0104	328	-0,5 (19,59)	329	-1,9 (66,86)	1,40 [-6,13; 8,93], 0,7155
G292-0111	321	-2,5 (147,36)	307	-11,8 (219,94)	9,30 [-20,11; 38,71], 0,5355
Weiblich					
G292-0104	63	-18,4 (62,32)	50	3,1 (13,81)	-21,50 [-37,36; -5,64], 0,0079
G292-0111	55	-25,5 (128,96)	57	-9,7 (83,37)	-15,80 [-56,17; 24,57], 0,4431
				p-Wert des Interaktionstest	0,0071

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

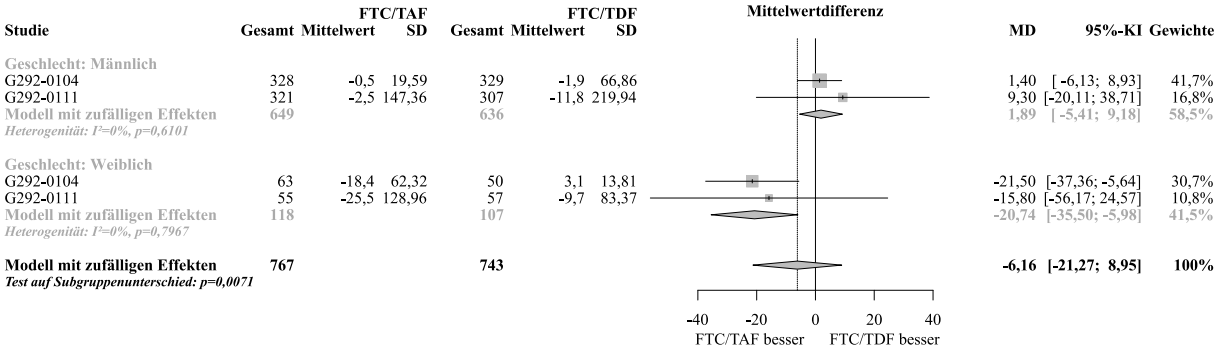


Abbildung 377: Meta-Analyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-278: Ergebnisse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
USA					
G292-0104	220	-1,8 (24,22)	213	-3,2 (79,79)	1,40 [-9,78; 12,58], 0,8062
G292-0111	243	-3,6 (169,8)	230	-17,1 (256,3)	13,50 [-25,91; 52,91], 0,5019
ex-USA					
G292-0104	171	-5,5 (38,61)	166	1,2 (27,53)	-6,70 [-13,84; 0,44], 0,0660
G292-0111	133	-10,0 (82,16)	134	-1,9 (31,26)	-8,10 [-23,03; 6,83], 0,2877
				p-Wert des Interaktionstest	0,1477

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

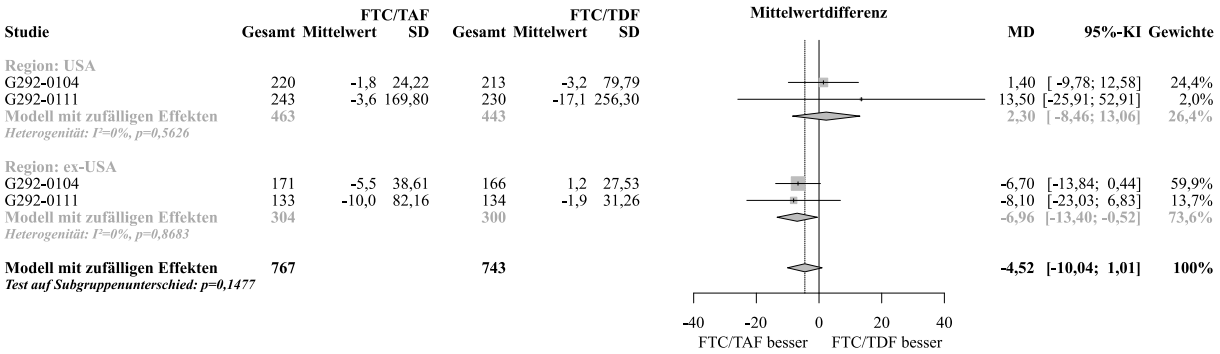


Abbildung 378: Meta-Analyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-279: Ergebnisse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
USA					
G292-0104	225	-13,4 (79,34)	215	2,8 (108,96)	-16,20 [-34,08; 1,68], 0,0758
G292-0111	241	-15,4 (254,54)	236	-21,6 (375,74)	6,20 [-51,51; 63,91], 0,8332
ex-USA					
G292-0104	171	-12,6 (121,7)	167	28,2 (127)	-40,80 [-67,33; -14,27], 0,0026
G292-0111	128	-15,6 (133,4)	130	10,7 (68,18)	-26,30 [-52,21; -0,39], 0,0467
				p-Wert des Interaktionstest	0,1366

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

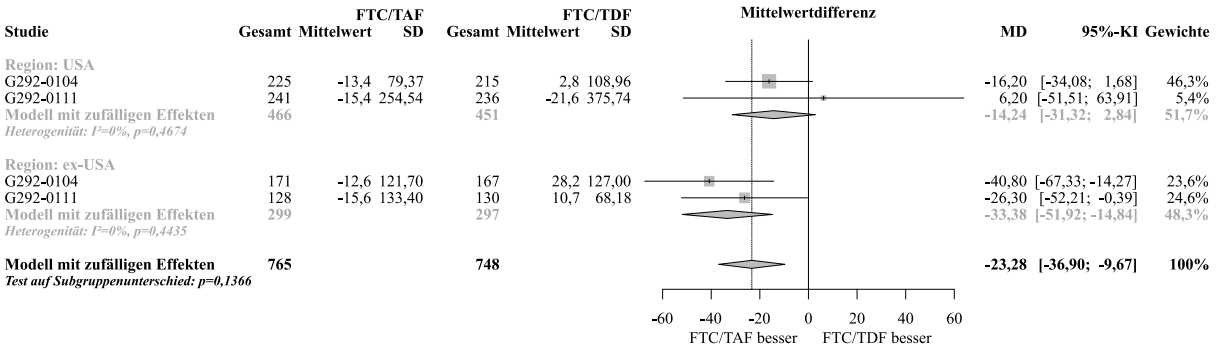


Abbildung 379: Meta-Analyse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-280: Ergebnisse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
G292-0104	357	-10,1 (326,45)	339	258,1 (1.437,53)	-268,20 [-424,93; -111,47], 0,0008
G292-0111	331	7,8 (143,27)	308	259,1 (1.558,25)	-251,30 [-426,01; -76,59], 0,0048
≥50 Jahre					
G292-0104	36	-8,7 (95,18)	43	1.098,2 (3.973,57)	-1.106,90 [-2.294,97; 81,17], 0,0678
G292-0111	48	-2,4 (121,58)	55	1.057,7 (2.941,63)	-1.060,10 [-1.838,28; -281,92], 0,0076
				p-Wert des Interaktionstest	0,0159

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

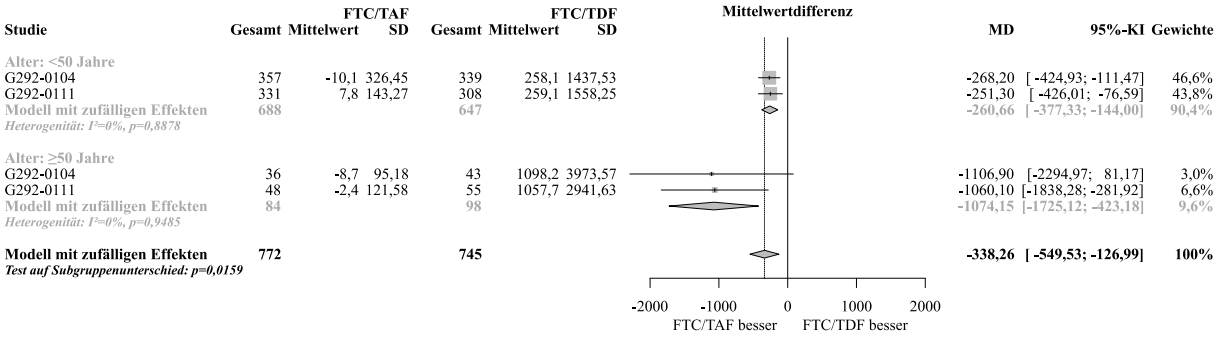


Abbildung 380: Meta-Analyse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-281: Ergebnisse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Männlich					
G292-0104	330	8,5 (117,12)	331	342,8 (1.933,53)	-334,30 [-542,98; -125,62], 0,0017
G292-0111	324	5,4 (148,06)	305	280,3 (1.352,58)	-274,90 [-427,55; -122,25], 0,0004
Weiblich					
G292-0104	63	-107,0 (729,95)	51	416,9 (1.758,39)	-523,90 [-1.039,05; -8,75], 0,0462
G292-0111	55	13,1 (84,87)	58	905,0 (3.421,54)	-891,90 [-1.772,74; -11,06], 0,0472
				p-Wert des Interaktionstest	0,1713

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

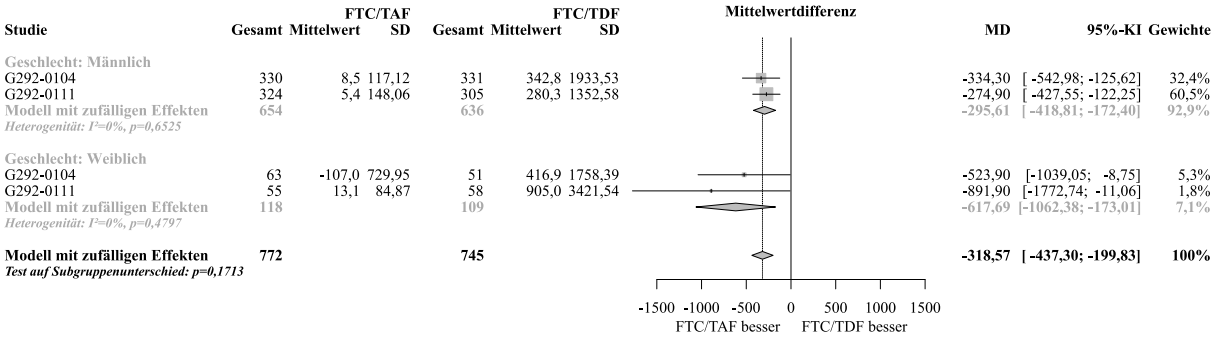


Abbildung 381: Meta-Analyse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-282: Ergebnisse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
G292-0104	233	7,9 (132,38)	228	392,4 (2234,96)	-384,50 [-675,10; -93,90], 0,0095
G292-0111	206	-7,7 (170,08)	204	537,1 (2.363,13)	-544,80 [-869,91; -219,69], 0,0010
Nicht-kaukasisch					
G292-0104	160	-36,0 (462,47)	154	293,9 (1.287,93)	-329,90 [-545,57; -114,23], 0,0027
G292-0111	173	23,6 (91,84)	159	178,7 (784,98)	-155,10 [-277,88; -32,32], 0,0133
				p-Wert des Interaktionstest	0,0886

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

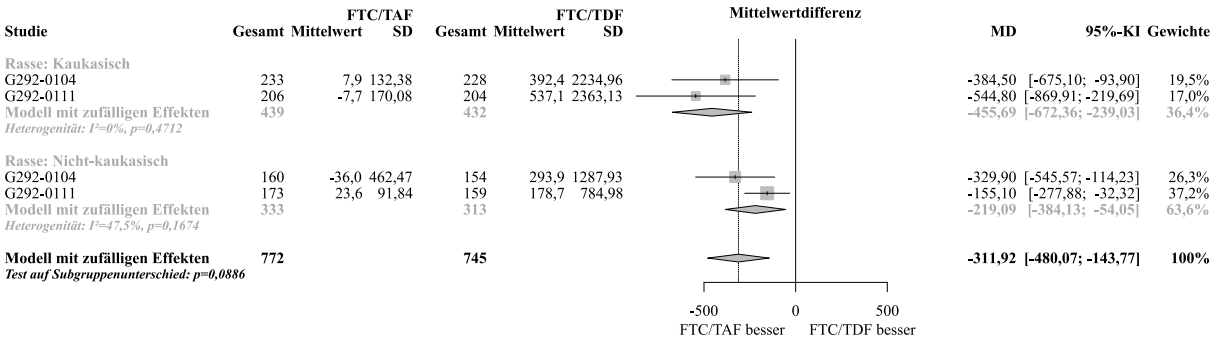


Abbildung 382: Meta-Analyse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-283: Ergebnisse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
G292-0104	355	-296,2 (2.588,53)	334	486,1 (3.351,48)	-782,30 [-1.231,40; -333,20], 0,0006
G292-0111	327	-115,9 (603,6)	306	288,9 (5.897,77)	-404,80 [-1.068,84; 259,24], 0,2322
≥50 Jahre					
G292-0104	35	-361,7 (1.064,45)	44	1505,7 (7.595,25)	-1867,40 [-4.139,15; 404,35], 0,1072
G292-0111	48	-326,9 (908,34)	54	1.821,4 (6.370,11)	-2151,30 [-3.869,64; -432,96], 0,0141
				p-Wert des Interaktionstest	0,0561

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

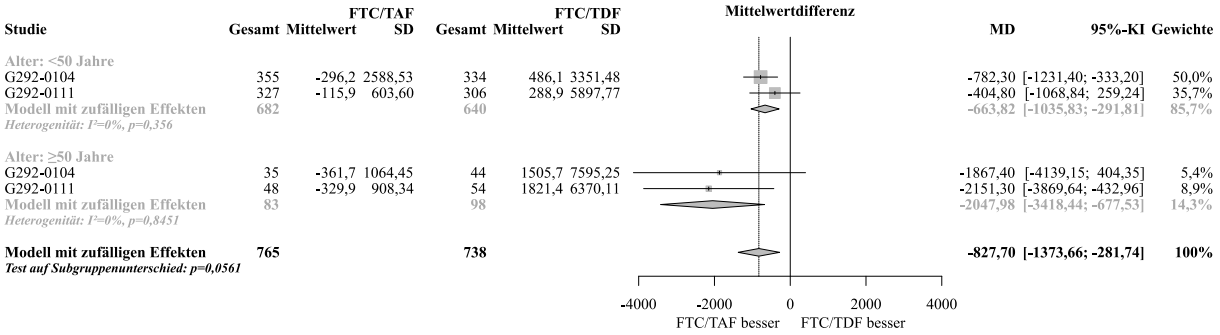


Abbildung 383: Meta-Analyse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-284: Ergebnisse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Männlich					
G292-0104	328	-139,1 (734,52)	327	594,0 (3.940,21)	-733,10 [-1.167,50; -298,70], 0,0009
G292-0111	320	-153,9 (699,97)	302	337,0 (5.988,7)	-490,90 [-1.170,67; 188,87], 0,1569
Weiblich					
G292-0104	62	-1.164,3 (5.977,29)	51	673,8 (4.898,76)	-1.838,10 [-3.843,41; 167,21], 0,0724
G292-0111	55	-81,7 (232,76)	58	1.465,2 (5.938,79)	-1.546,90 [-3.076,52; -17,28], 0,0475
				p-Wert des Interaktionstest	0,1261

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

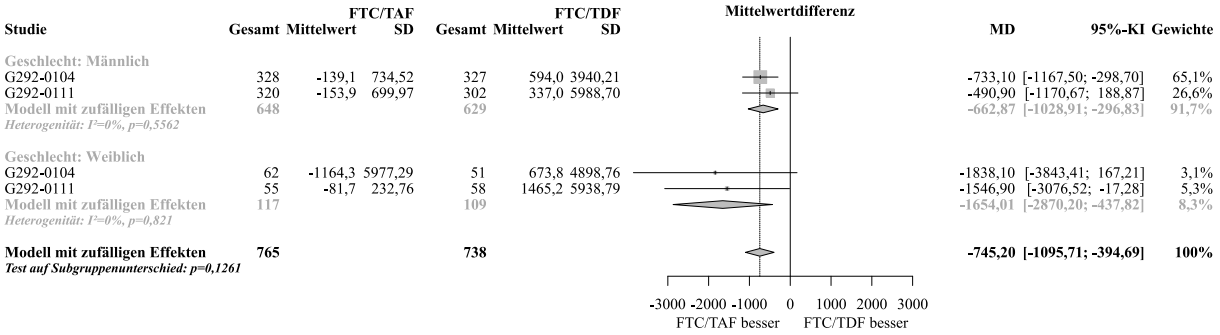


Abbildung 384: Meta-Analyse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.4.16 Subgruppenanalysen zu Augenerkrankungen (SOC)

Tabelle 4-285: Subgruppenanalyse zu Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<200 Zellen/µL					
G292-0104	58	8 (13,8)	53	4 (7,5)	1,96 [0,55; 6,93], 0,2964 1,83 [0,58; 5,72], 0,3003
G292-0111	54	4 (7,4)	64	2 (3,1)	2,48 [0,44; 14,10], 0,3057 2,37 [0,45; 12,45], 0,3077
≥200 Zellen/µL					
G292-0104	377	23 (6,1)	379	35 (9,2)	0,64 [0,37; 1,10], 0,1078 0,66 [0,40; 1,10], 0,1086
G292-0111	376	41 (10,9)	371	42 (11,3)	0,96 [0,61; 1,51], 0,8563 0,96 [0,64; 1,45], 0,8563
				p-Wert des Interaktionstest	0,0824 0,0868

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

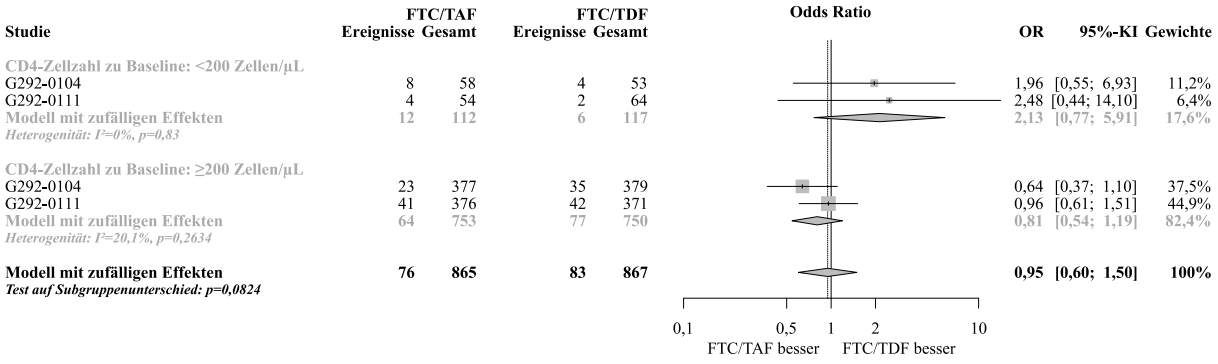


Abbildung 385: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

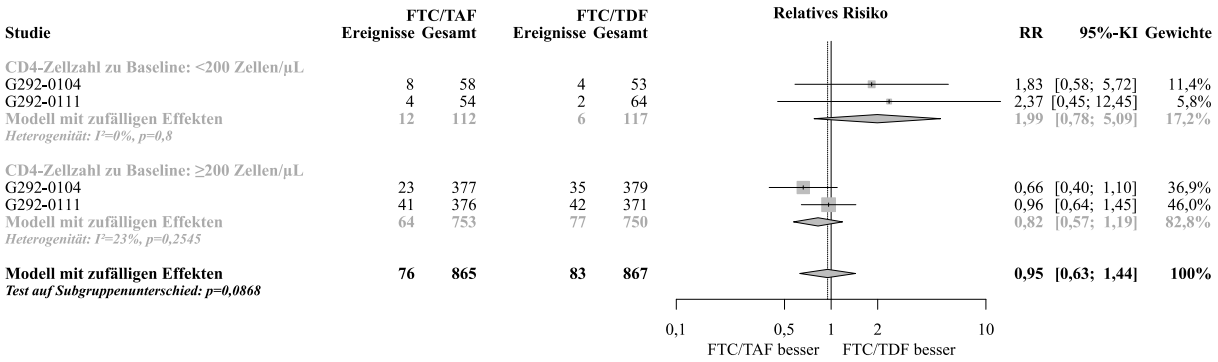


Abbildung 386: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach CD4-Zellzahl zu Baseline aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.4.17 Subgruppenanalysen zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.18 Subgruppenanalysen zu Osteoporose (PT)

Tabelle 4-286: Subgruppenanalyse zu Osteoporose (PT), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
USA					
G292-0104	252	2 (0,8)	250	8 (3,2)	0,24 [0,05; 1,15], 0,0746 0,25 [0,05; 1,16], 0,0759
G292-0111	280	3 (1,1)	282	5 (1,8)	0,60 [0,14; 2,53], 0,4872 0,60 [0,15; 2,50], 0,4874
ex-USA					
G292-0104	183	5 (2,7)	182	6 (3,3)	0,82 [0,25; 2,75], 0,7528 0,83 [0,26; 2,67], 0,7528
G292-0111	151	5 (3,3)	153	2 (1,3)	2,59 [0,49; 13,54], 0,2607 2,53 [0,50; 12,86], 0,2621
				p-Wert des Interaktionstest	0,1333 0,1339

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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

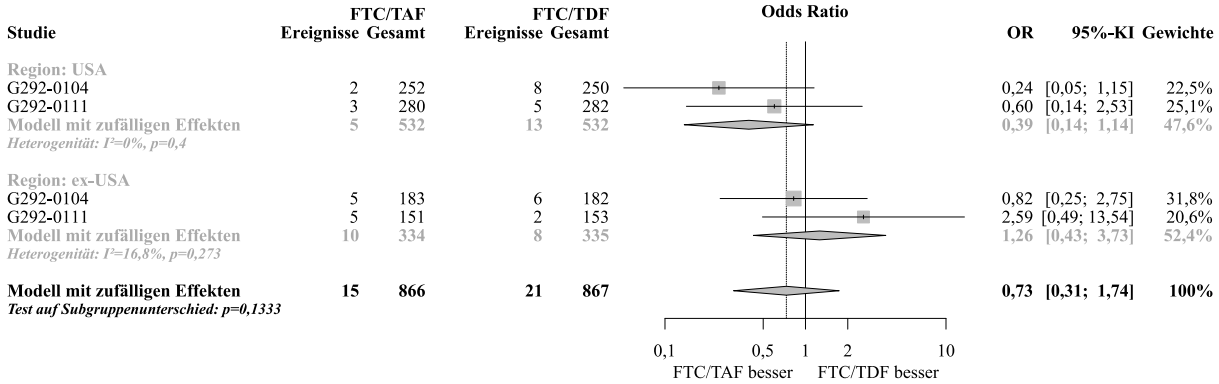


Abbildung 387: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

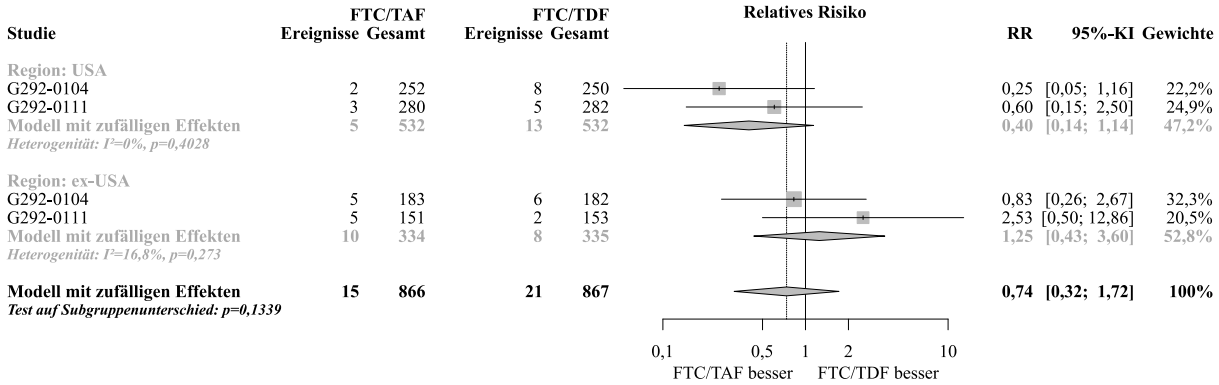


Abbildung 388: Meta-Analyse zu Osteoporose (PT), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.4.19 Subgruppenanalysen zu Osteopenie (PT)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.4.20 Subgruppenanalysen zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte

Tabelle 4-287: Ergebnisse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte, stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0104 und G292-0111, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 96)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
≤100.000 Kopien/mL					
G292-0104	314	-0,824 (3,6499)	322	-3,173 (3,7527)	2,35 [1,77; 2,92], <0,0001 SMD: 0,63 [0,47; 0,79]
G292-0111	315	-0,528 (3,5437)	316	-2,785 (3,7136)	2,26 [1,69; 2,82], <0,0001 SMD: 0,62 [0,46; 0,78]
>100.000 Kopien/mL					
G292-0104	95	-1,468 (4,4762)	91	-4,310 (4,0466)	2,84 [1,62; 4,07], <0,0001 SMD: 0,66 [0,37; 0,96]
G292-0111	87	-0,427 (4,7603)	95	-3,851 (4,2459)	3,42 [2,11; 4,74], <0,0001 SMD: 0,76 [0,46; 1,06]
				p-Wert des Interaktionstest	0,1063

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

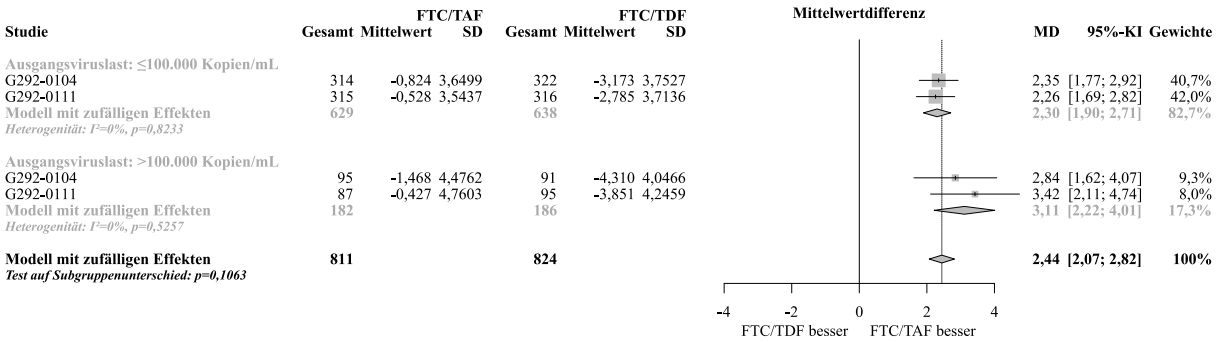


Abbildung 389: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte, stratifiziert nach Ausgangsviruslast aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, LOCF-Imputation, Woche 96, antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten)

Hinsichtlich Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für antiretroviral vorbehandelte Patienten (Woche 48)

4.3.1.3.2.5.1 Subgruppenanalysen zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot])

Tabelle 4-288: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
G292-0109 (STB-Stratum)	241	237 (98,3)	119	115 (96,6)	2,06 [0,51; 8,39], 0,3126 1,02 [0,98; 1,06], 0,3592
G311-1089	183	170 (92,9)	186	171 (91,9)	1,15 [0,53; 2,48], 0,7270 1,01 [0,95; 1,07], 0,7274
≥50 Jahre					
G292-0109 (STB-Stratum)	65	64 (98,5)	34	34 (100)	0,62 [0,02; 15,71], 0,7740 0,99 [0,94; 1,05], 0,7561
G311-1089	150	144 (96,0)	144	136 (94,4)	1,41 [0,48; 4,17], 0,5330 1,02 [0,97; 1,07], 0,5329
				p-Wert des Interaktionstest	0,9854 0,6627

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

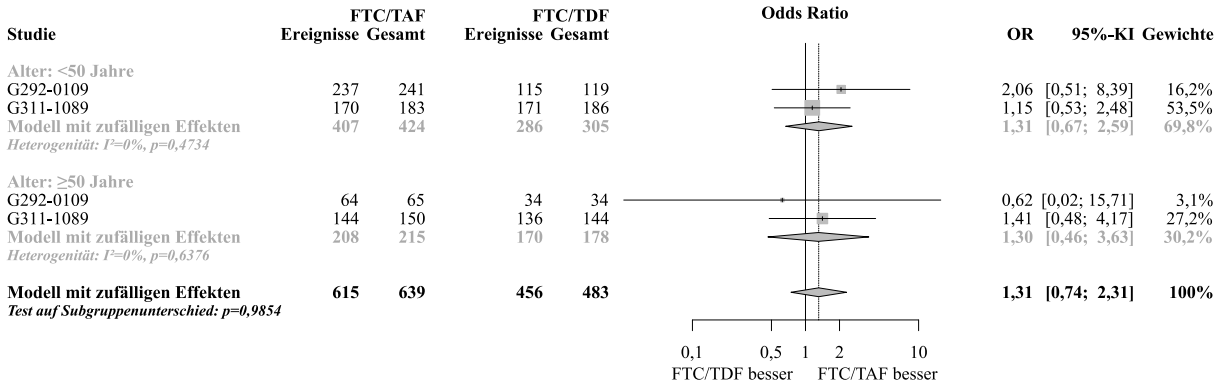


Abbildung 390: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

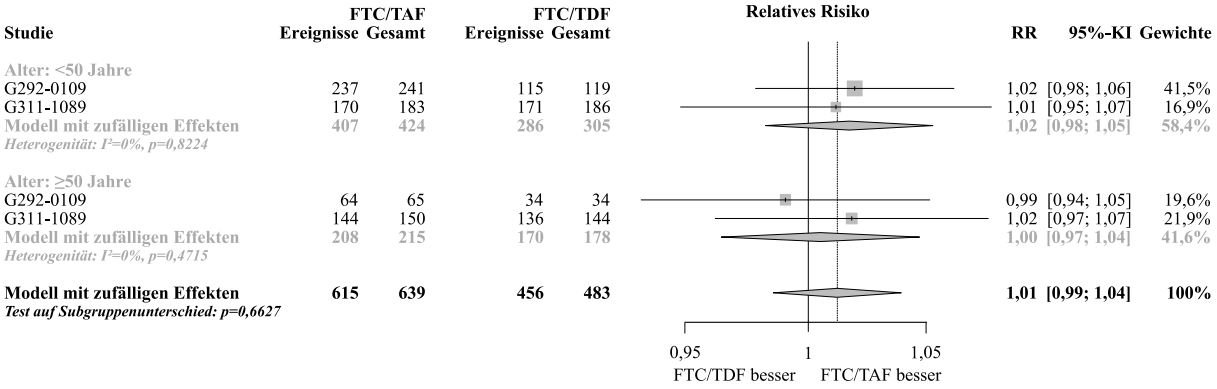


Abbildung 391: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-289: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Männlich					
G292-0109 (STB-Stratum)	280	275 (98,2)	141	137 (97,2)	1,61 [0,42; 6,08], 0,4854 1,01 [0,98; 1,04], 0,5141
G311-1089	285	269 (94,4)	276	262 (94,9)	0,90 [0,43; 1,88], 0,7757 0,99 [0,96; 1,03], 0,7755
Weiblich					
G292-0109 (STB-Stratum)	26	26 (100)	12	12 (100)	n.b. 1,02 [0,90; 1,15], 0,7383
G311-1089	48	45 (93,8)	54	45 (83,3)	3,00 [0,76; 11,81], 0,1161 1,12 [0,98; 1,29], 0,0988
				p-Wert des Interaktionstest	0,1664 0,2998

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

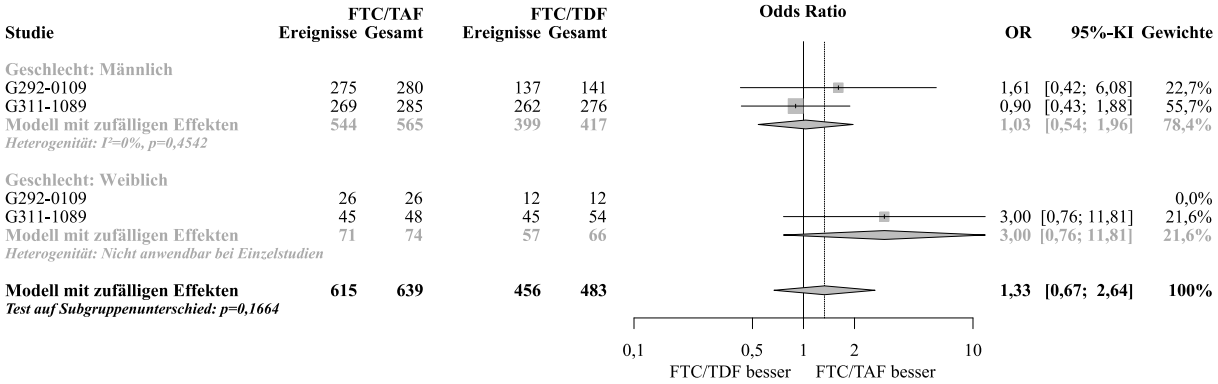


Abbildung 392: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

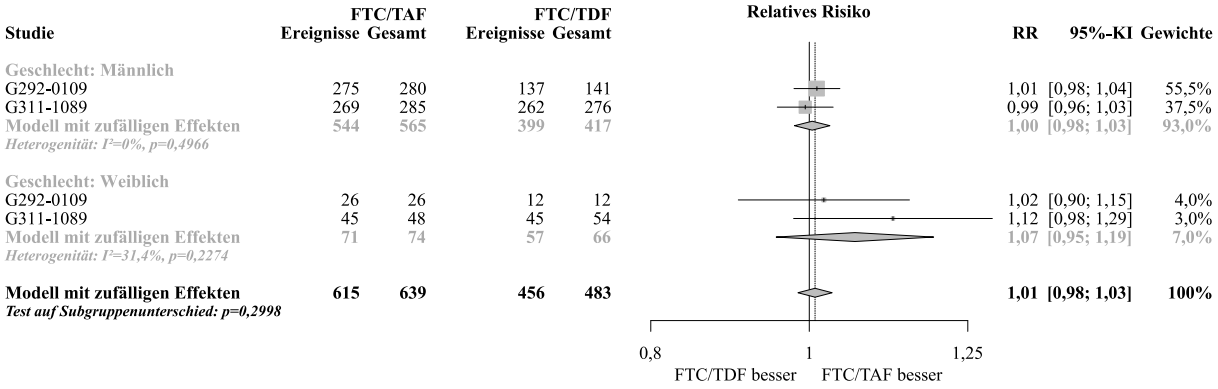


Abbildung 393: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-290: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
G292-0109 (STB-Stratum)	213	211 (99,1)	106	102 (96,2)	4,14 [0,75; 22,96], 0,1044 1,03 [0,99; 1,07], 0,1538
G311-1089	244	230 (94,3)	253	238 (94,1)	1,04 [0,49; 2,19], 0,9276 1,00 [0,96; 1,05], 0,9276

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Nicht-kaukasisch					
G292-0109 (STB-Stratum)	93	90 (96,8)	47	47 (100)	0,27 [0,01; 5,38], 0,3927 0,97 [0,93; 1,02], 0,2740
G311-1089	88	83 (94,3)	76	68 (89,5)	1,95 [0,61; 6,24], 0,2591 1,05 [0,96; 1,16], 0,2644
				p-Wert des Interaktionstest	0,7582 0,8449

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

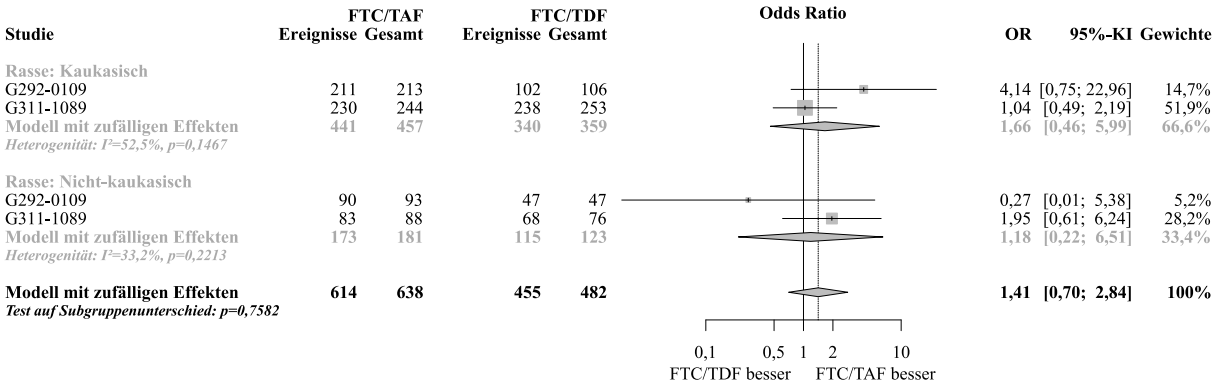


Abbildung 394: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

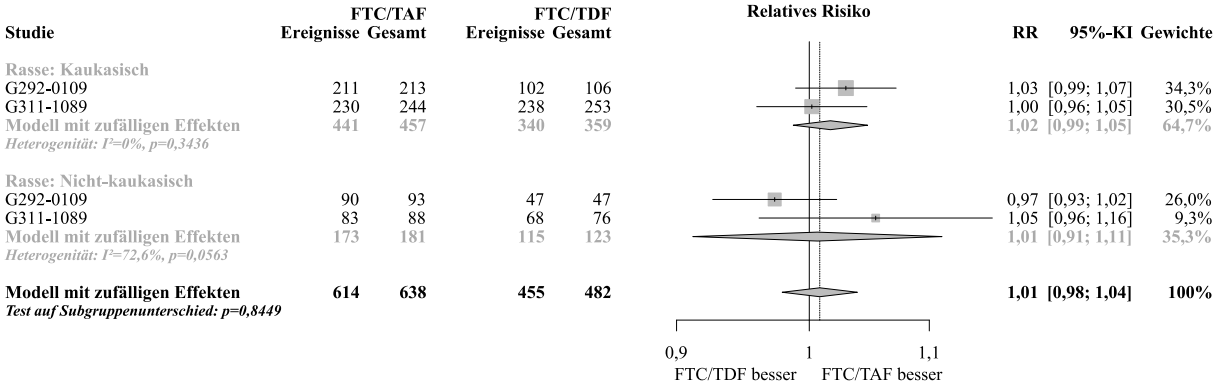


Abbildung 395: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-291: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
USA					
G292-0109 (STB-Stratum)	251	246 (98,0)	118	115 (97,5)	1,93 [0,51; 7,33], 0,3346 1,02 [0,98; 1,06], 0,3876
G311-1089	282	264 (93,6)	274	252 (92,0)	1,28 [0,67; 2,44], 0,4535 1,02 [0,97; 1,07], 0,4536
ex-USA					
G292-0109 (STB-Stratum)	55	55 (100)	35	34 (97,1)	4,83 [0,19; 121,84], 0,3393 1,03 [0,96; 1,11], 0,3639
G311-1089	51	50 (98,0)	56	55 (98,2)	0,91 [0,06; 14,92], 0,9468 1,00 [0,95; 1,05], 0,9469
				p-Wert des Interaktionstest	0,7390 0,9845

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

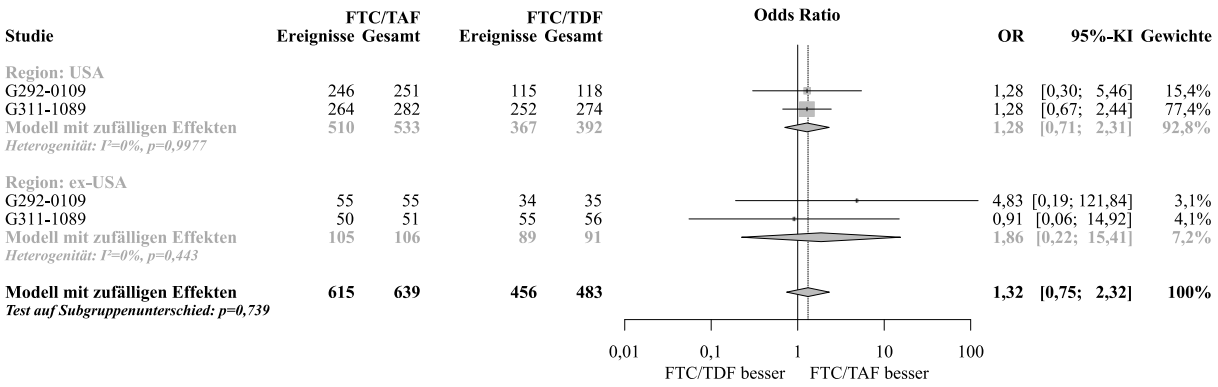


Abbildung 396: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

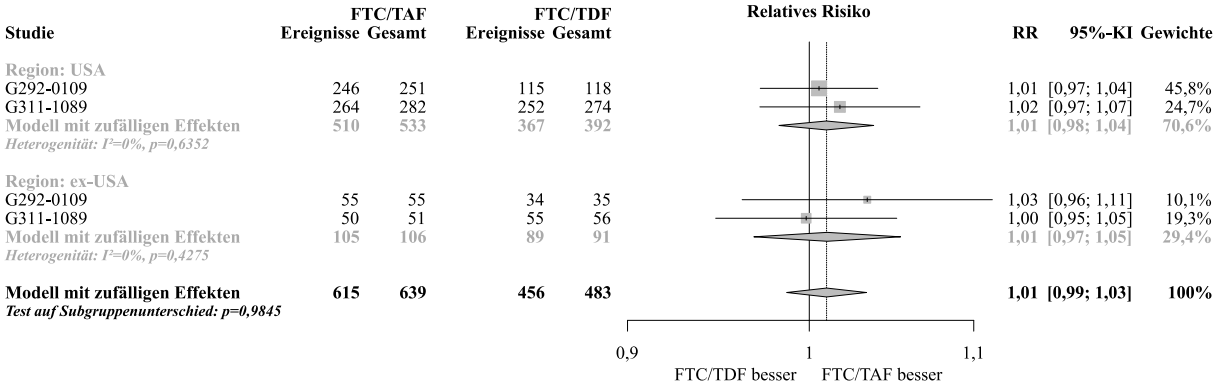


Abbildung 397: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-292: Subgruppenanalyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
PI/b-Regime					
G311-1089	155	142 (91,6)	151	140 (92,7)	0,86 [0,37; 1,98], 0,7201 0,99 [0,93; 1,05], 0,7197
Andere Regime					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	301 (98,4)	153	149 (97,4)	1,62 [0,43; 6,11], 0,4791 1,01 [0,98; 1,04], 0,5087
G311-1089	178	172 (96,6)	179	167 (93,3)	2,06 [0,76; 5,62], 0,1578 1,04 [0,99; 1,09], 0,1510
				p-Wert des Interaktionstest	0,1824 0,4179

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

/b=Geboostert, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, PI=Protease-Inhibitor, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

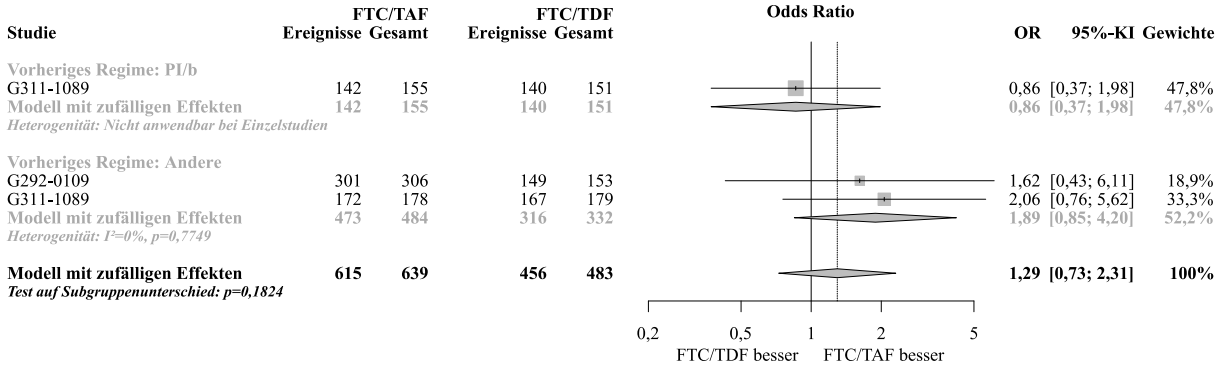


Abbildung 398: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

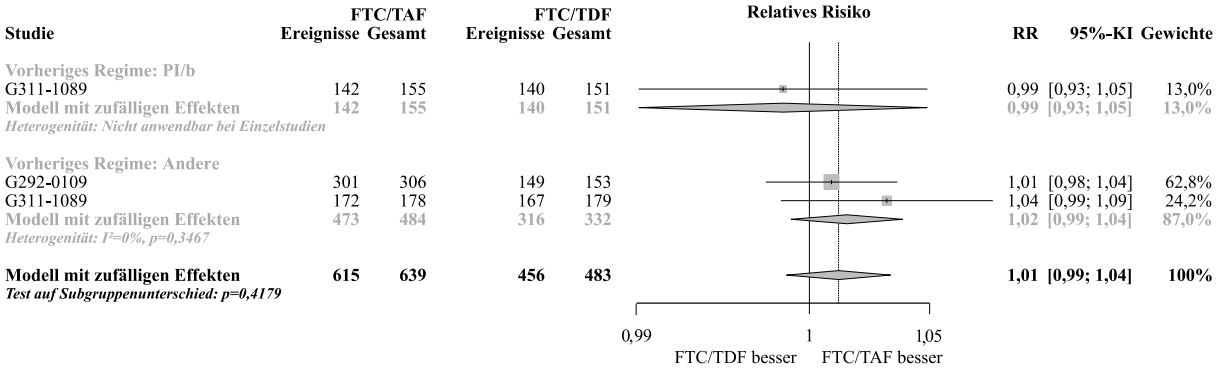


Abbildung 399: Meta-Analyse zu Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.5.2 Subgruppenanalysen zu Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.3 Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L

Tabelle 4-293: Subgruppenanalyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
G292-0109 (STB-Stratum)	232	40 (17,2)	109	26 (23,9)	0,67 [0,38; 1,16], 0,1511 0,72 [0,47; 1,12], 0,1465
G311-1089	172	40 (23,3)	173	45 (26,0)	0,86 [0,53; 1,41], 0,5527 0,89 [0,62; 1,29], 0,5530
≥50 Jahre					
G292-0109 (STB-Stratum)	60	19 (31,7)	33	6 (18,2)	2,09 [0,74; 5,89], 0,1654 1,74 [0,77; 3,93], 0,1814
G311-1089	144	40 (27,8)	135	36 (26,7)	1,06 [0,62; 1,79], 0,8350 1,04 [0,71; 1,53], 0,8350
				p-Wert des Interaktionstest	0,1573 0,1645

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

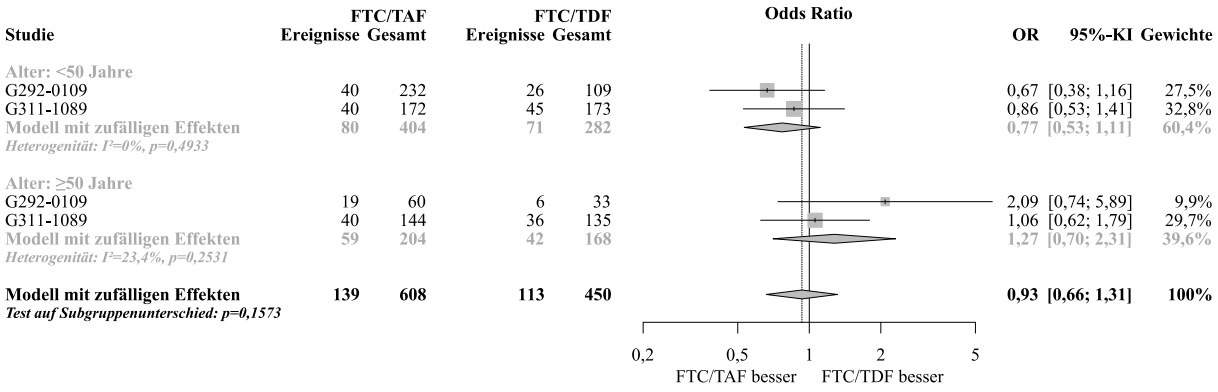


Abbildung 400: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

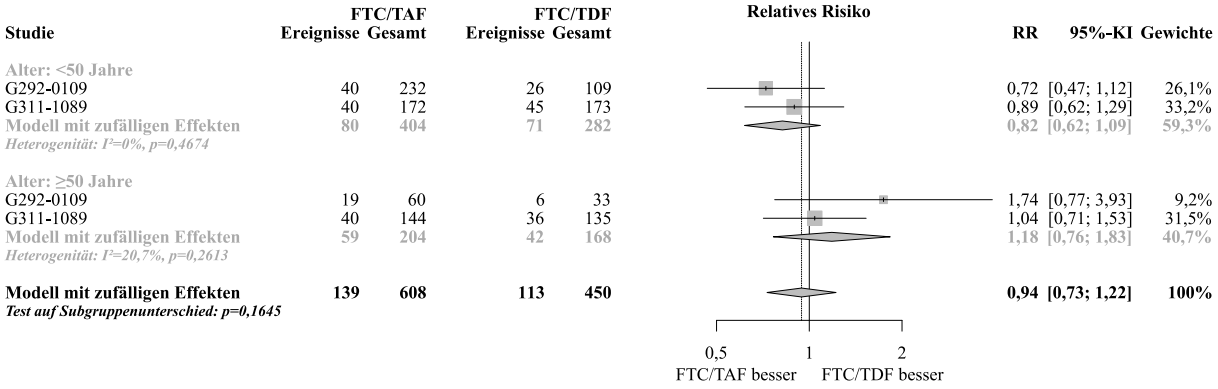


Abbildung 401: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-294: Subgruppenanalyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung), stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	**FTC/TAF**		**FTC/TDF**		**Behandlungseffekt**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert** **RR [95%-KI], p-Wert**
USA					
G292-0109 (STB-Stratum)	239	41 (17,2)	110	15 (13,6)	1,31 [0,69; 2,49], 0,4064 1,26 [0,73; 2,17], 0,4105
G311-1089	267	40 (15,0)	257	24 (9,3)	1,71 [1,00; 2,93], 0,0505 1,60 [1,00; 2,58], 0,0517
ex-USA					
G292-0109 (STB-Stratum)	53	12 (22,6)	32	7 (21,9)	1,05 [0,36; 3,01], 0,9345 1,04 [0,45; 2,36], 0,9346
G311-1089	49	6 (12,2)	51	12 (23,5)	0,45 [0,16; 1,32], 0,1481 0,52 [0,21; 1,28], 0,1541
				p-Wert des Interaktionstest	0,0890 0,0938

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

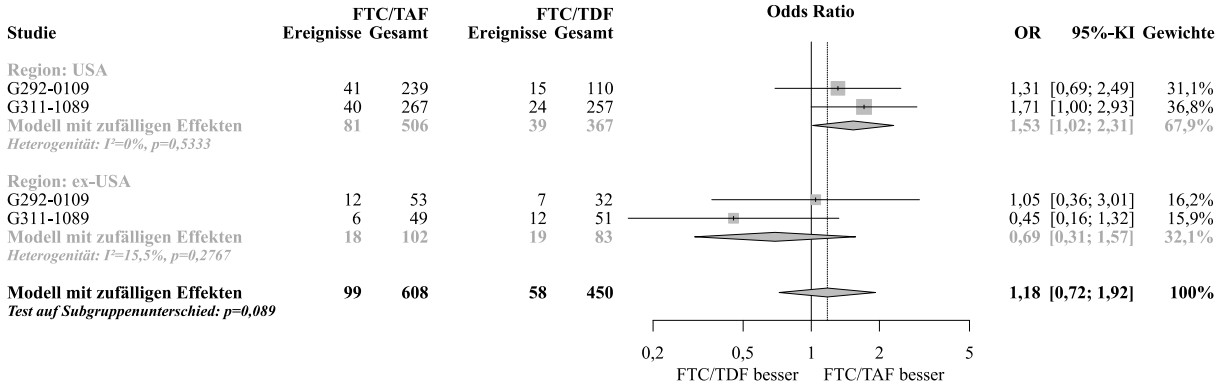


Abbildung 402: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

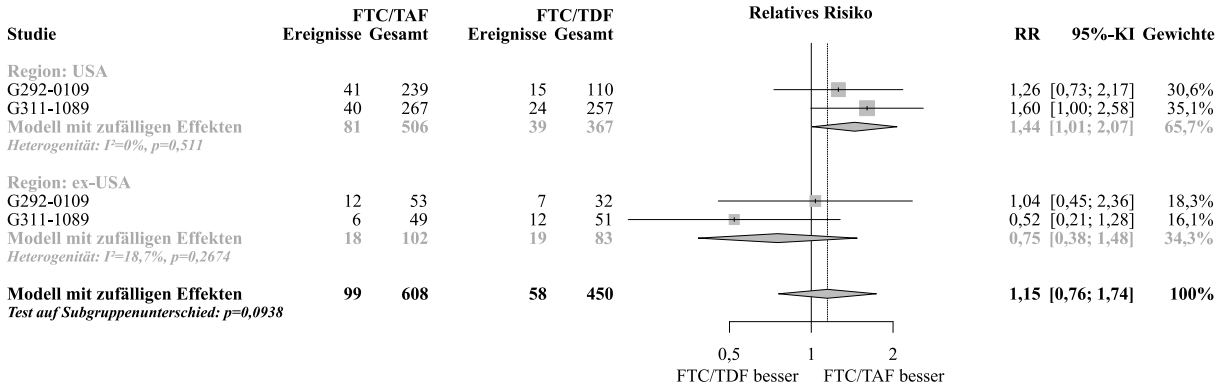


Abbildung 403: Meta-Analyse zu Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung), stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

In der Subgruppenanalyse zu Veränderung EQ VAS traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.4 Subgruppenanalysen zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36

Hinsichtlich Veränderung PCS (SF-36) traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Tabelle 4-295: Subgruppenanalyse zu Veränderung MCS (SF-36), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
G292-0109 (STB-Stratum)	228	0,4 (9,19)	114	-2,7 (9,59)	3,10 [0,97; 5,23], 0,0043 SMD: 0,33 [0,11; 0,56]
G311-1089	170	-1,3 (9,43)	174	-2,2 (9,54)	0,90 [-1,10; 2,90], 0,3789
≥50 Jahre					
G292-0109 (STB-Stratum)	60	-1,1 (6,40)	30	-1,4 (5,81)	0,30 [-2,34; 2,94], 0,8234
G311-1089	145	-2,7 (9,73)	137	-1,9 (9,64)	-0,80 [-3,06; 1,46], 0,4881
				p-Wert des Interaktionstest	0,1012

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

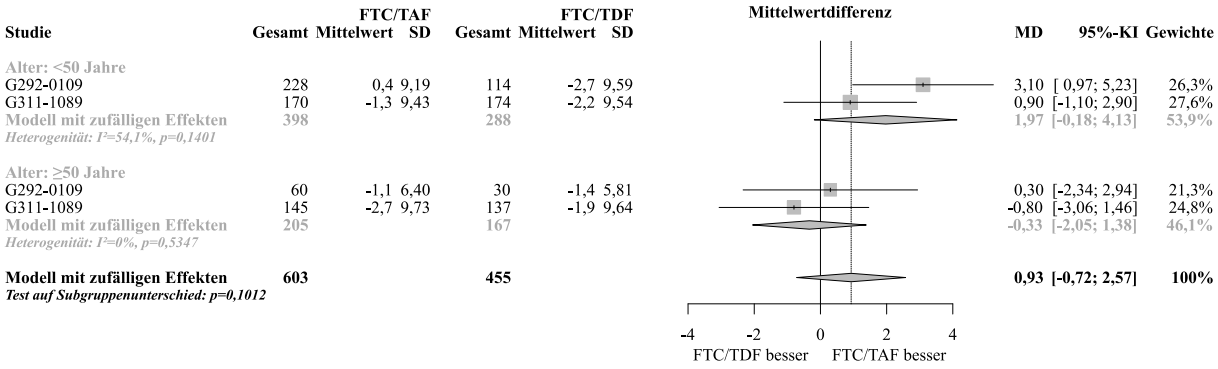


Abbildung 404: Meta-Analyse zu Veränderung MCS (SF-36), stratifiziert nach Alter; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.5.5 Subgruppenanalysen zu Mortalität

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.5.6 Subgruppenanalysen zu Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-296: Subgruppenanalyse zu Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
USA					
G292-0109 (STB-Stratum)	251	214 (85,3)	118	100 (84,7)	1,04 [0,56; 1,92], 0,8973 1,01 [0,92; 1,10], 0,8979
G311-1089	282	233 (82,6)	274	216 (78,8)	1,28 [0,84; 1,95], 0,2575 1,05 [0,97; 1,14], 0,2581
ex-USA					
G292-0109 (STB-Stratum)	55	49 (89,1)	35	29 (82,9)	1,69 [0,50; 5,73], 0,3999 1,08 [0,90; 1,28], 0,4213
G311-1089	51	48 (94,1)	56	46 (82,1)	3,48 [0,90; 13,45], 0,0708 1,15 [1,00; 1,32], 0,0569
				p-Wert des Interaktionstest	0,1757 0,1978

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.
FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

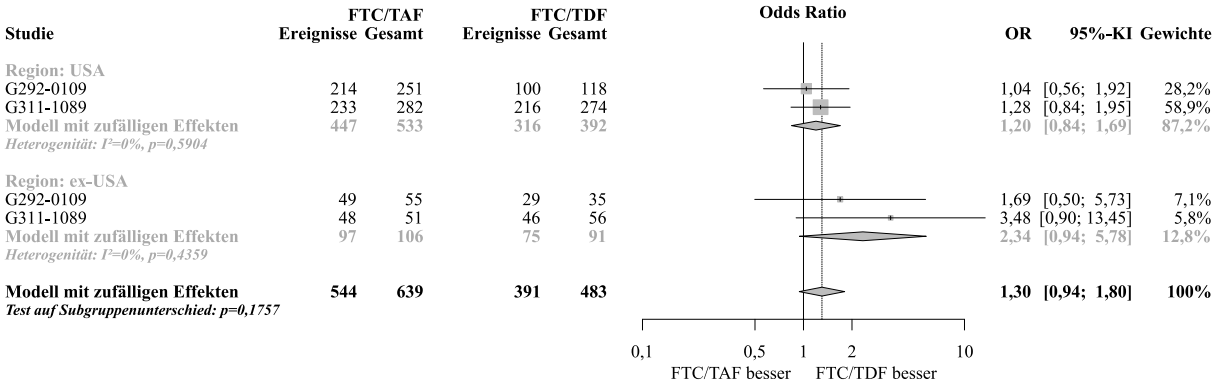


Abbildung 405: Meta-Analyse zu Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

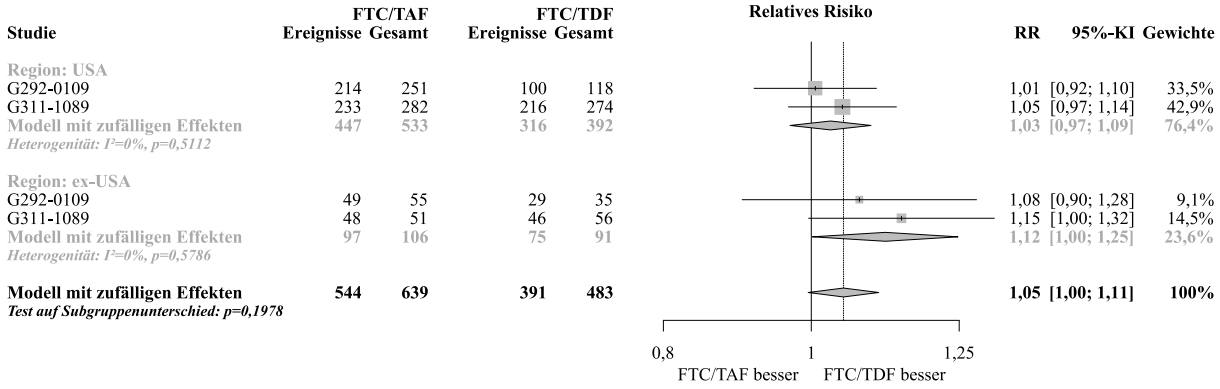


Abbildung 406: Meta-Analyse zu Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.5.7 Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-297: Subgruppenanalyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Männlich					
G292-0109 (STB-Stratum)	280	18 (6,4)	141	10 (7,1)	0,90 [0,40; 2,00], 0,7965 0,91 [0,43; 1,91], 0,7963
G311-1089	285	17 (6,0)	276	10 (3,6)	1,69 [0,76; 3,75], 0,1996 1,65 [0,77; 3,53], 0,2005
Weiblich					
G292-0109 (STB-Stratum)	26	0	12	0	n.b. n.b.
G311-1089	48	1 (2,1)	54	4 (7,4)	0,27 [0,03; 2,47], 0,2438 0,28 [0,03; 2,43], 0,2490
				p-Wert des Interaktionstest	0,1933 0,1994

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

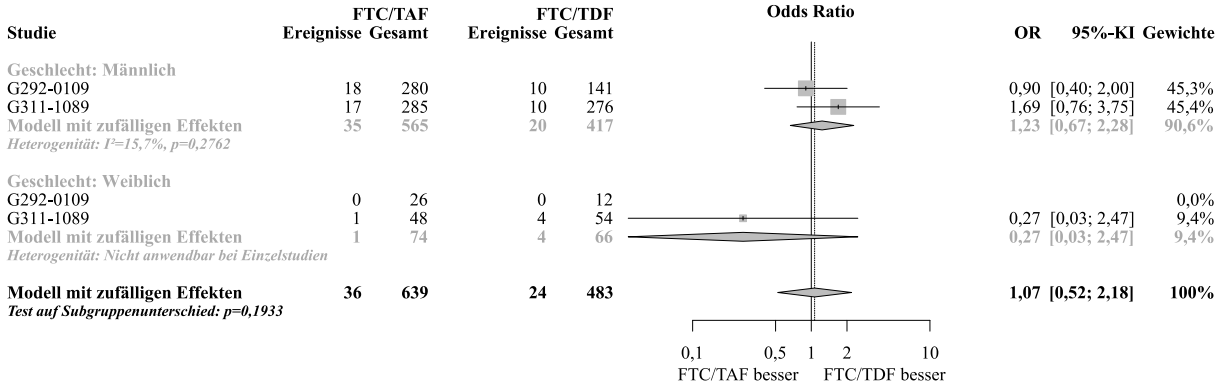


Abbildung 407: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

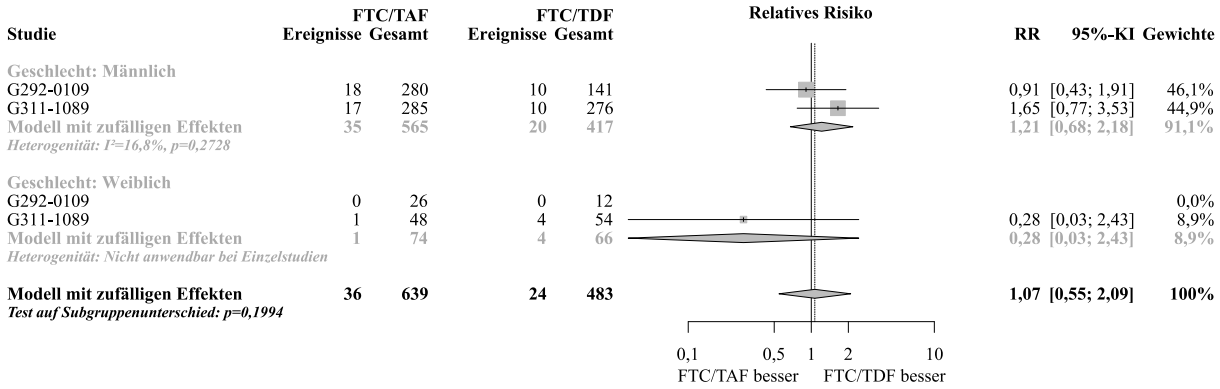


Abbildung 408: Meta-Analyse zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.5.8 Subgruppenanalysen zu Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.9 Subgruppenanalysen zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-298: Subgruppenanalyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Männlich					
G292-0109 (STB-Stratum)	280	0	141	2 (1,4)	POR: 0,05 [0,00; 0,95], 0,0460 0,10 [0,00; 2,09], 0,1372 0,10 [0,00; 2,09], 0,1381
G311-1089	285	7 (2,5)	276	1 (0,4)	POR: 4,42 [1,10; 17,84], 0,0367 6,92 [0,85; 56,65], 0,0712 6,78 [0,84; 54,74], 0,0725
Weiblich					
G292-0109 (STB-Stratum)	26	0	12	0	n.b. n.b.
G311-1089	48	0	54	2 (3,7)	POR: 0,15 [0,01; 2,42], 0,1803 0,22 [0,01; 4,62], 0,3272 0,22 [0,01; 4,56], 0,3310
p-Wert des Interaktionstest					POR: 0,0997 0,5706 0,5762

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=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, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

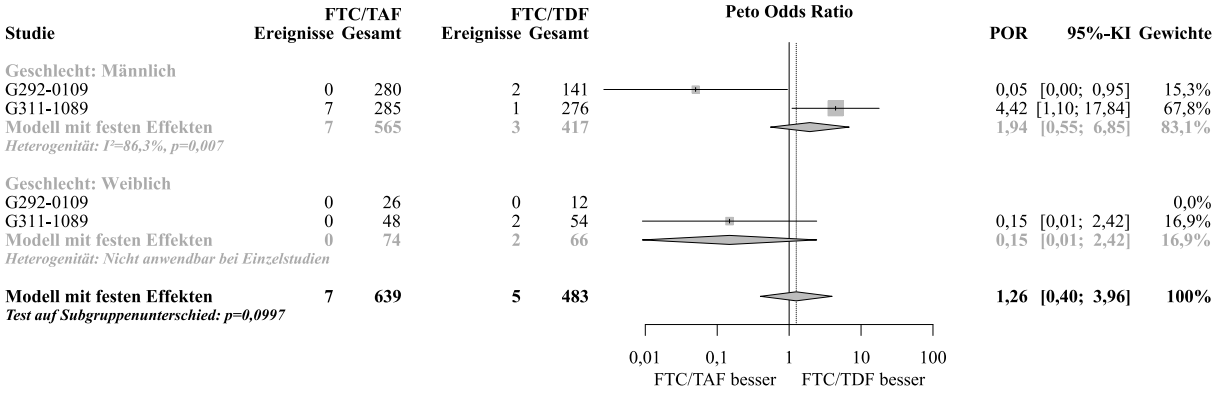


Abbildung 409: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

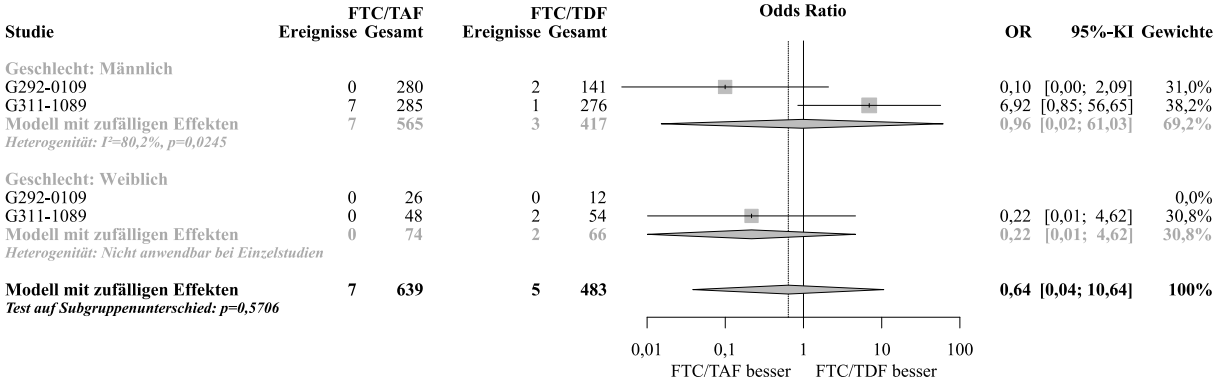


Abbildung 410: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

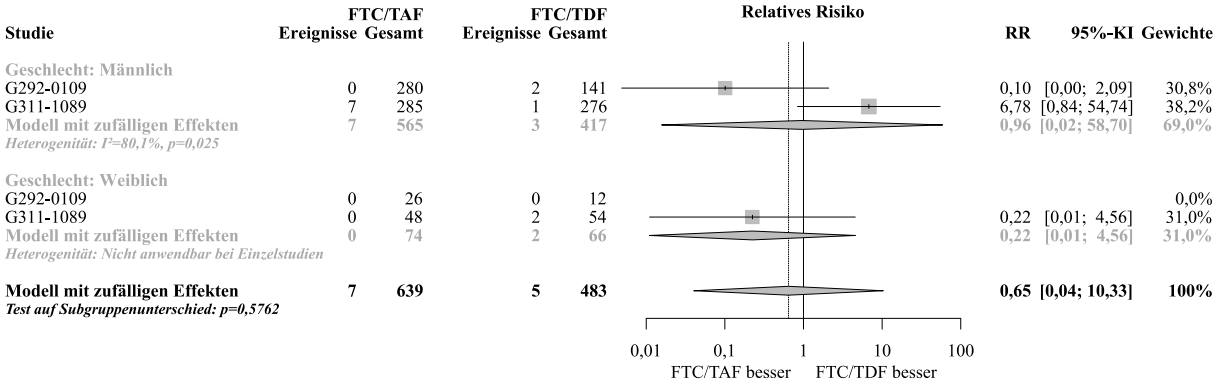


Abbildung 411: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-299: Subgruppenanalyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
PI/b-Regime					
G311-1089	155	6 (3,9)	151	2 (1,3)	POR: 2,71 [0,67; 11,01], 0,1635 3,00 [0,60; 15,10], 0,1828 2,92 [0,60; 14,25], 0,1847
Andere Regime					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	0	153	2 (1,3)	POR: 0,05 [0,00; 0,94], 0,0453 0,10 [0,00; 2,07], 0,1360 0,10 [0,00; 2,08], 0,1370
G311-1089	178	1 (0,6)	179	1 (0,6)	POR: 1,01 [0,06; 16,14], 0,9968 1,01 [0,06; 16,20], 0,9968 1,01 [0,06; 15,95], 0,9968
			p-Wert des Interaktionstest		POR: 0,0548 0,1286 0,1307

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

/b=Geboostert, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, PI=Protease-Inhibitor, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

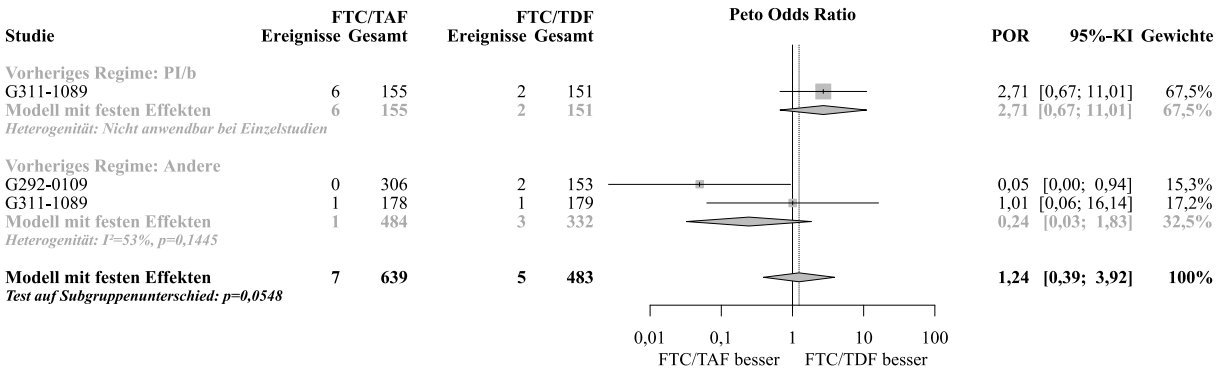


Abbildung 412: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

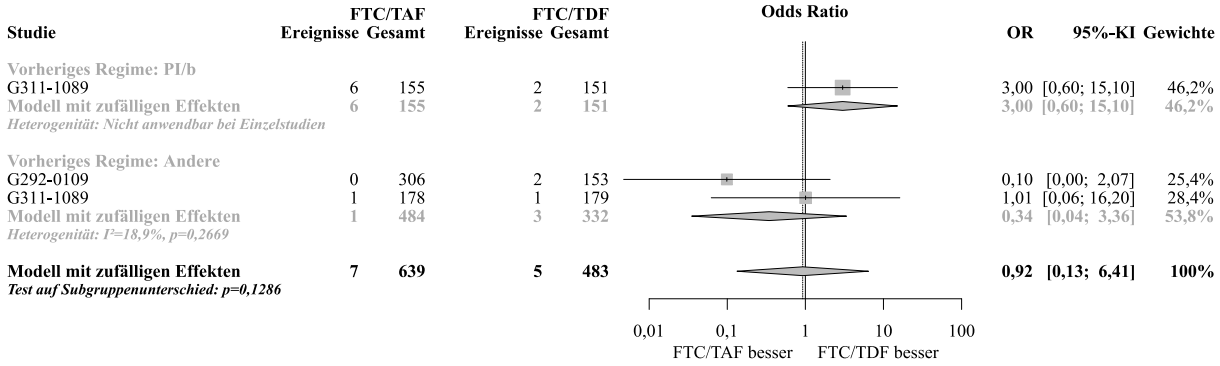


Abbildung 413: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

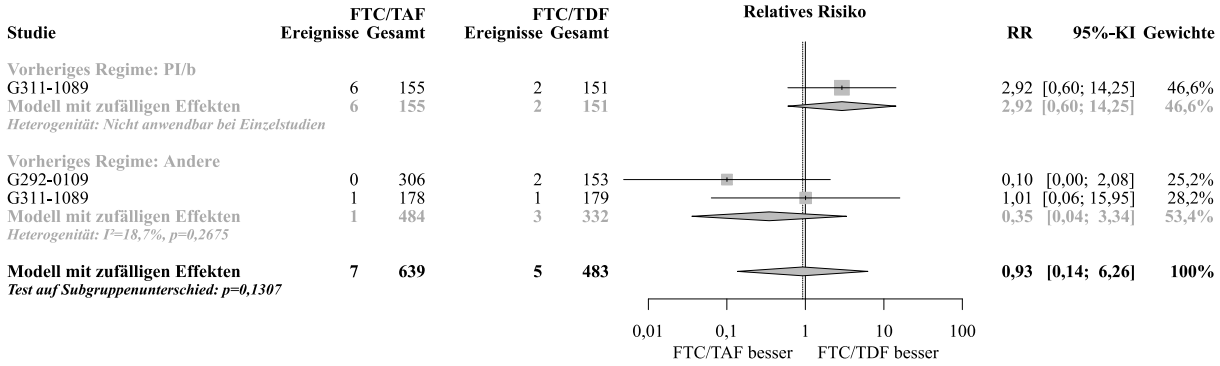


Abbildung 414: Meta-Analyse zu Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.5.10 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Tabelle 4-300: Subgruppenanalyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
PI/b-Regime					
G311-1089	155	27 (17,4)	151	25 (16,6)	1,06 [0,59; 1,93], 0,8407 1,05 [0,64; 1,73], 0,8408

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Andere Regime					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	60 (19,6)	153	18 (11,8)	1,83 [1,04; 3,23], 0,0368 1,67 [1,02; 2,72], 0,0409
G311-1089	178	31 (17,4)	179	15 (8,4)	2,31 [1,20; 4,44], 0,0125 2,08 [1,16; 3,71], 0,0135
				p-Wert des Interaktionstest	0,0870 0,0817

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

/b=Geboostert, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, PI=Protease-Inhibitor, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

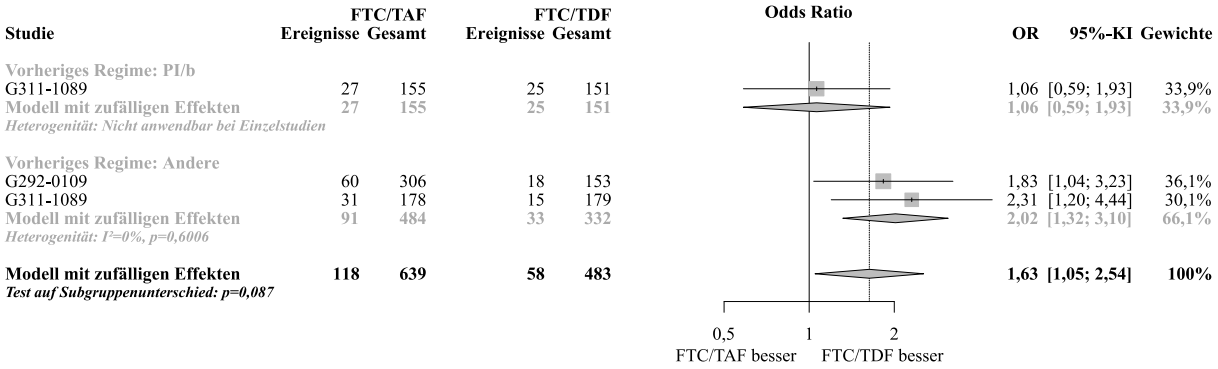


Abbildung 415: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

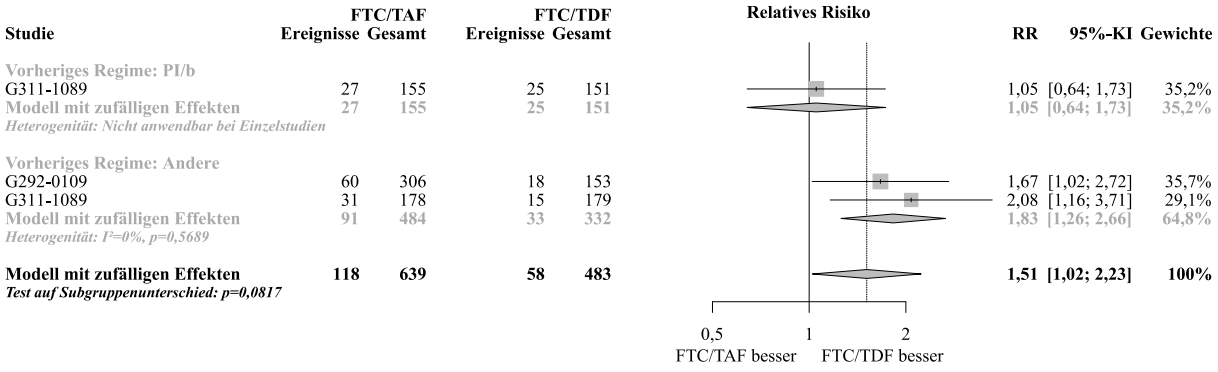


Abbildung 416: Meta-Analyse zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.5.11 Subgruppenanalysen zu Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.12 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.13 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.14 Subgruppenanalysen zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Es traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.15 Subgruppenanalysen zu Nierenfunktionsstörungen

In den Subgruppenanalysen zu Veränderung $eGFR_{CG}$ traten keine signifikanten Interaktionen auf.

Tabelle 4-301: Subgruppenanalyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
G292-0109 (STB-Stratum)	210	1,3 (8,82)	103	-3,3 (8,33)	4,60 [2,60; 6,60], <0,0001
G311-1089	233	5,3 (10,79)	240	2,4 (8,83)	2,90 [1,12; 4,68], 0,0014
Nicht-kaukasisch					
G292-0109 (STB-Stratum)	92	-0,7 (11,52)	47	-1,9 (11,79)	1,20 [-2,91; 5,31], 0,5673
G311-1089	83	5,4 (9,18)	70	3,9 (14,06)	1,50 [-2,34; 5,34], 0,4440
				p-Wert des Interaktionstest	0,1623

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

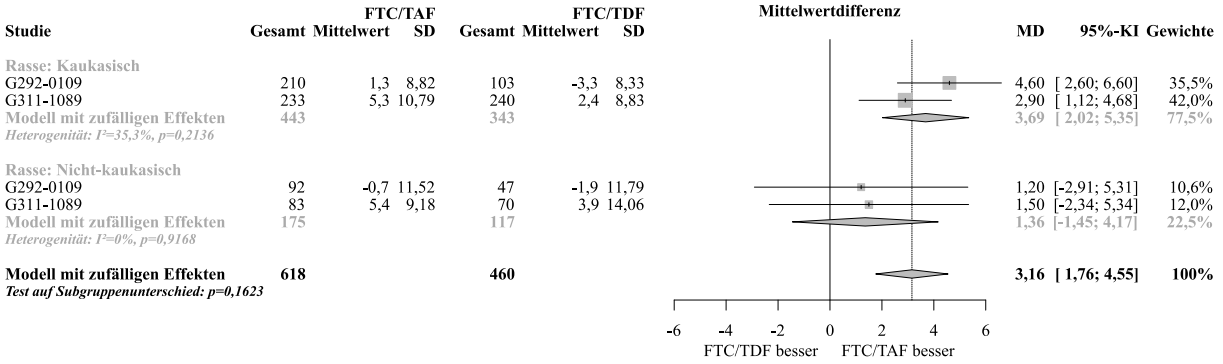


Abbildung 417: Meta-Analyse zu Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.5.16 Subgruppenanalysen zu Strukturelle Nierenschädigungen

Tabelle 4-302: Subgruppenanalyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
G292-0109 (STB-Stratum)	207	-3,4 (32,36)	102	11,0 (63,00)	-14,40 [-27,40; -1,40], 0,0299
G311-1089	233	-2,4 (46,51)	245	4,7 (23,52)	-7,10 [-13,76; -0,44], 0,0366
Nicht-kaukasisch					
G292-0109 (STB-Stratum)	92	0,1 (11,10)	45	-8,9 (78,11)	9,00 [-13,93; 31,93], 0,4418
G311-1089	86	1,0 (172,86)	72	3,7 (24,65)	-2,70 [-39,67; 34,27], 0,8862
				p-Wert des Interaktionstest	0,1669

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

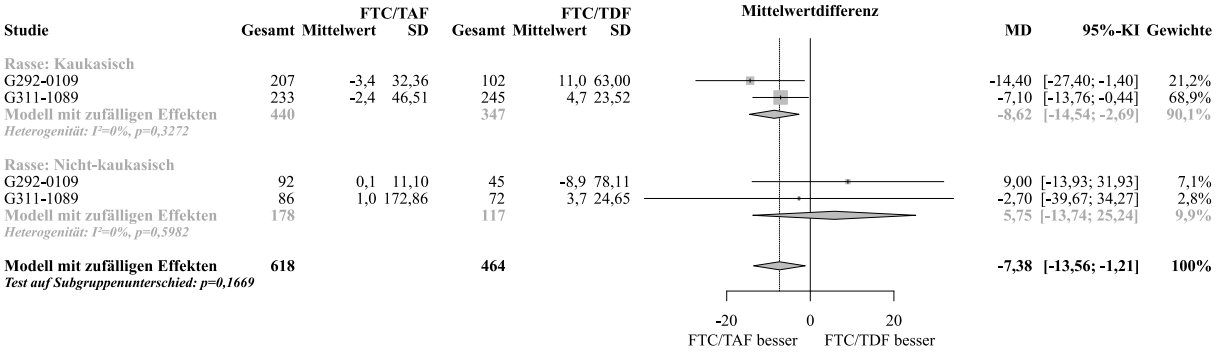


Abbildung 418: Meta-Analyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-303: Subgruppenanalyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
PI/b-Regime					
G311-1089	148	11,3 (72,52)	148	5,4 (24,25)	5,90 [-6,42; 18,22], 0,3479
Andere Regime					
G292-0109 (STB-Stratum)	299	-2,3 (27,64)	147	4,9 (68,33)	-7,20 [-18,68; 4,28], 0,2190
G311-1089	172	-12,5 (114,05)	170	3,8 (23,27)	-16,30 [-33,70; 1,10], 0,0663
				p-Wert des Interaktionstest	0,0464

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

/b=Geboostert, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, PI=Protease-Inhibitor, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

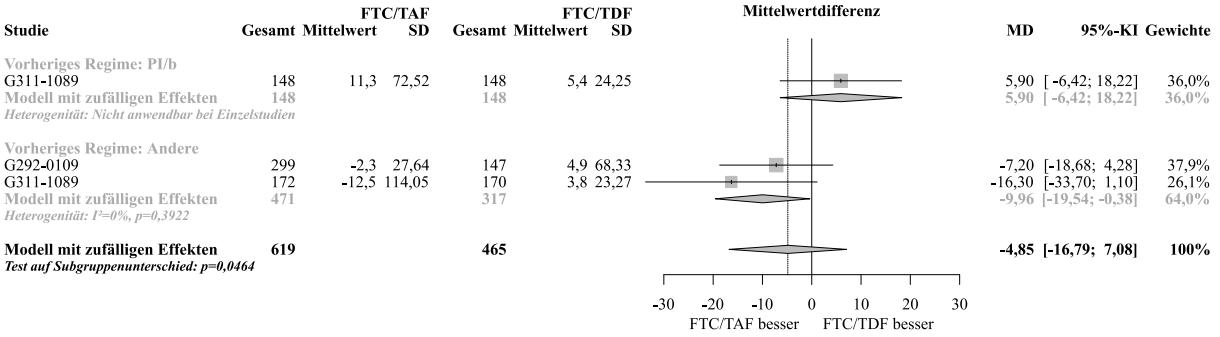


Abbildung 419: Meta-Analyse zu Veränderung UACR, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-304: Subgruppenanalyse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
G292-0109 (STB-Stratum)	210	-23,2 (85,17)	102	30,5 (102,62)	-53,70 [-76,71; -30,69], <0,0001
G311-1089	228	-22,2 (111,32)	240	10,0 (72,53)	-32,20 [-49,32; -15,08], 0,0002
Nicht-kaukasisch					
G292-0109 (STB-Stratum)	92	0,9 (82,63)	47	-5,8 (133,74)	6,70 [-35,10; 48,50], 0,7534
G311-1089	83	-51,4 (749,44)	71	1,5 (133,02)	-52,90 [-217,07; 111,27], 0,5277
				p-Wert des Interaktionstest	0,0551

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

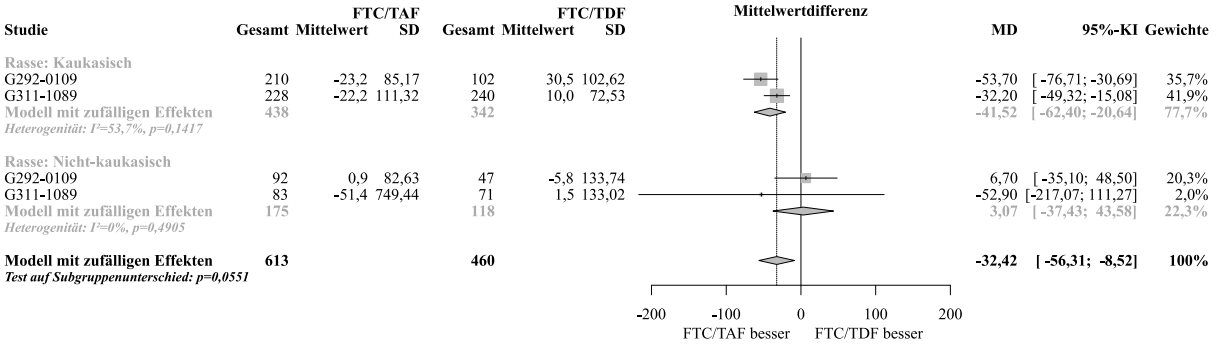


Abbildung 420: Meta-Analyse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-305: Subgruppenanalyse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
PI/b-Regime					
G311-1089	143	9,8 (205,38)	143	9,8 (111,26)	0,00 [-38,28; 38,28], 1,000

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Andere Regime					
G292-0109 (STB-Stratum)	302	-15,9 (85,00)	149	19,1 (114,16)	-35,00 [-55,69; -14,31], 0,0009
G311-1089	169	-63,4 (503,07)	169	6,7 (66,44)	-70,10 [-146,60; 6,40], 0,0725
				p-Wert des Interaktionstest	0,0896

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

/b=Geboostert, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, PI=Protease-Inhibitor, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

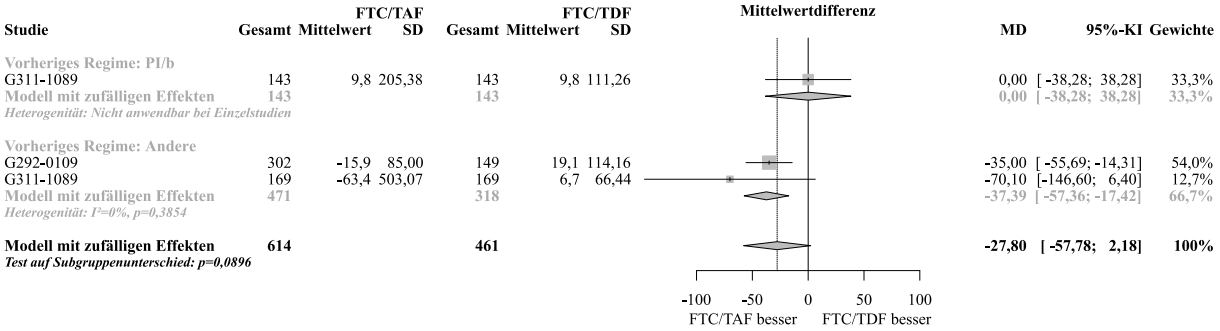


Abbildung 421: Meta-Analyse zu Veränderung UPCR, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-306: Subgruppenanalyse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Männlich					
G292-0109 (STB-Stratum)	273	-625,6 (3.062,67)	136	583,1 (3.057,34)	-1.208,70 [-1.838,00; -579,40], 0,0002
G311-1089	267	-678,1 (4.340,78)	265	304,8 (4.875,68)	-982,90 [-1.767,56; -198,24], 0,0141

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Weiblich					
G292-0109 (STB-Stratum)	26	-330,2 (1.023,16)	12	-22,0 (170,83)	-308,20 [-713,19; 96,79], 0,1358
G311-1089	46	-110,7 (288,22)	46	407,7 (2.283,28)	-518,40 [-1.183,46; 146,66], 0,1266
				p-Wert des Interaktionstest	0,0137

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

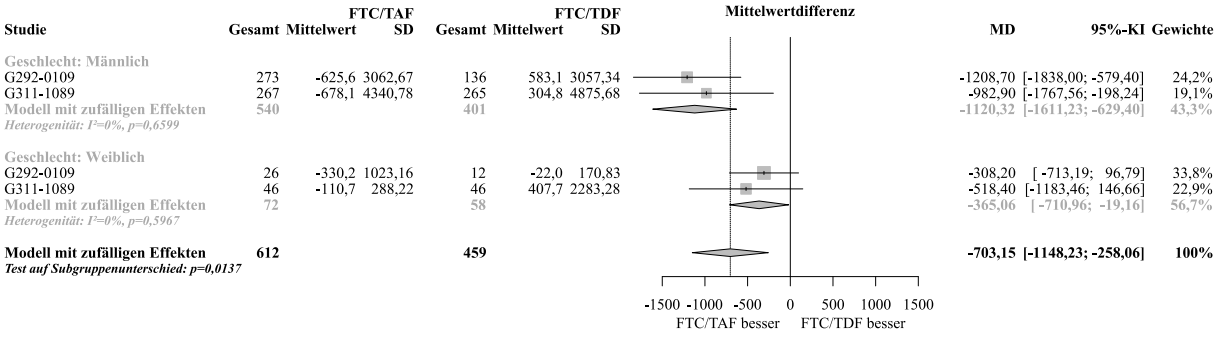


Abbildung 422: Meta-Analyse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-307: Subgruppenanalyse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
G292-0109 (STB-Stratum)	208	-681,1 (3.010,32)	102	740,6 (3.511,58)	-1.421,70 [-2.216,54; -626,86], 0,0005
G311-1089	227	-647,5 (4.468,38)	240	462,2 (4.610,56)	-1.109,70 [-1.933,19; -286,21], 0,0083

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Nicht-kaukasisch					
G292-0109 (STB-Stratum)	91	-414,3 (2.787,34)	46	75,8 (388,29)	-490,10 [-1.073,68; 93,48], 0,0998
G311-1089	85	-460,7 (2.472,48)	70	-167,7 (4.518,73)	-293,00 [-1.474,87; 888,87], 0,6270
				p-Wert des Interaktionstest	0,0382

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

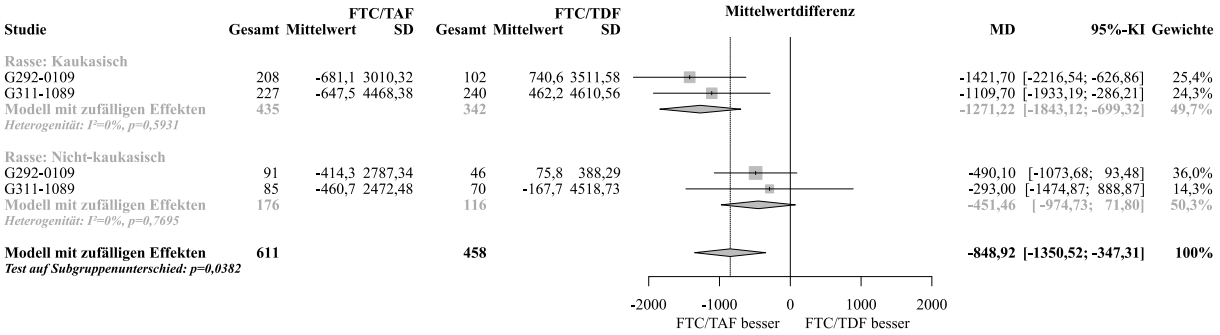


Abbildung 423: Meta-Analyse zu Veränderung U-RBP:CR, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-308: Subgruppenanalyse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Männlich					
G292-0109 (STB-Stratum)	269	-989,8 (4.543,84)	133	767,1 (6.293,90)	-1.756,90 [-2.956,48; -557,32], 0,0041
G311-1089	265	-1632,1 (6.895,84)	261	762,2 (6.292,93)	-2.394,30 [-3.522,21; -1.266,39], <0,0001

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Weiblich					
G292-0109 (STB-Stratum)	25	-452,2 (2.209,28)	12	17,4 (116,78)	-469,60 [-1.338,14; 398,94], 0,2893
G311-1089	46	1979,1 (15.639,20)	45	196,6 (1.271,81)	1.782,50 [-2.752,18; 6.317,18], 0,4410
				p-Wert des Interaktionstest	0,0048

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

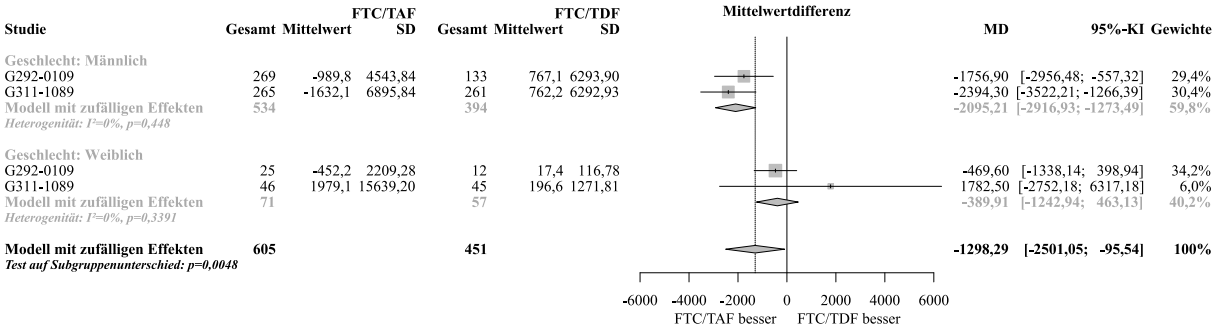


Abbildung 424: Meta-Analyse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-309: Subgruppenanalyse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
G292-0109 (STB-Stratum)	203	-1.245,0 (5.216,66)	99	877,9 (7.172,79)	-2.122,90 [-3.707,62; -538,18], 0,0087
G311-1089	225	-1.592,9 (6.848,08)	236	862,2 (6.562,68)	-2.455,10 [-3.680,54; -1.229,66], <0,0001

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Nicht-kaukasisch					
G292-0109 (STB-Stratum)	91	-272,8 (1.056,65)	46	333,0 (2.021,83)	-605,80 [-1.229,10; 17,50], 0,0568
G311-1089	85	199,1 (12.614,80)	69	46,7 (1.810,31)	152,40 [-2.563,16; 2.867,96], 0,9124
				p-Wert des Interaktionstest	0,0025

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

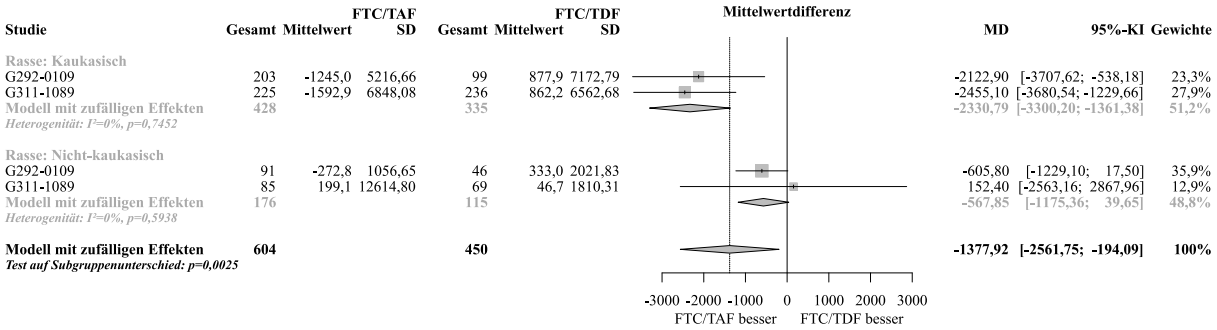


Abbildung 425: Meta-Analyse zu Veränderung U-B2M:CR, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.5.17 Subgruppenanalysen zu Augenerkrankungen (SOC)

Tabelle 4-310: Subgruppenanalyse zu Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
PI/b-Regime					
G311-1089	155	6 (3,9)	151	7 (4,6)	0,83 [0,27; 2,52], 0,7405 0,84 [0,29; 2,43], 0,7405

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Andere Regime					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	19 (6,2)	153	4 (2,6)	2,47 [0,82; 7,38], 0,1066 2,38 [0,82; 6,86], 0,1099
G311-1089	178	6 (3,4)	179	3 (1,7)	2,05 [0,50; 8,31], 0,3167 2,01 [0,51; 7,92], 0,3176
				p-Wert des Interaktionstest	0,1561 0,1558

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

/b=Geboostert, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, PI=Protease-Inhibitor, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

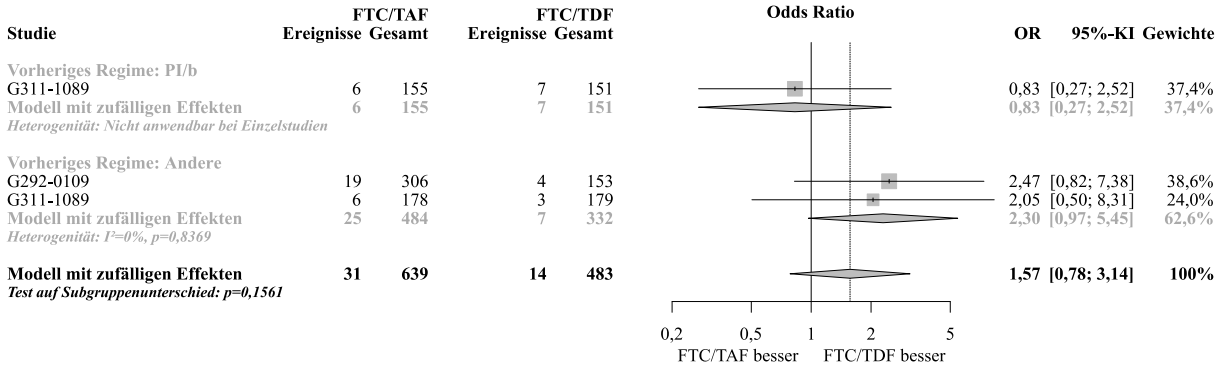


Abbildung 426: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

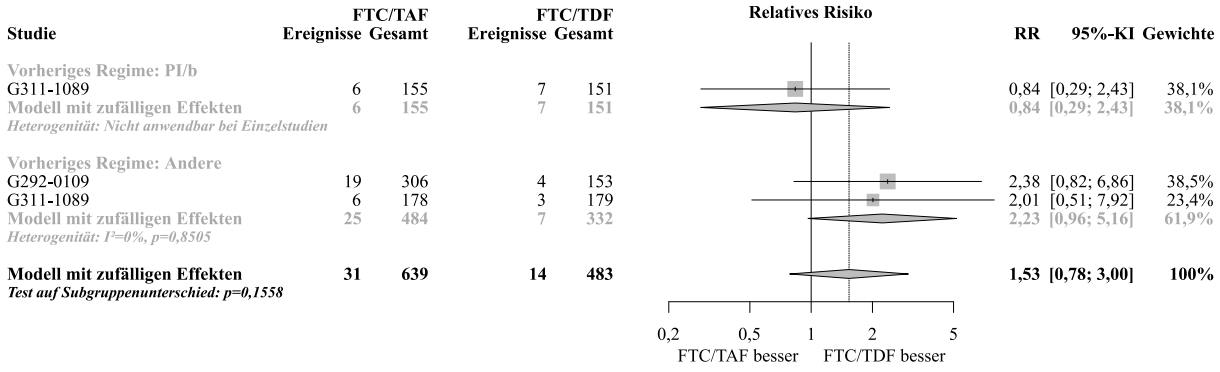


Abbildung 427: Meta-Analyse zu Augenerkrankungen (SOC), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.5.18 Subgruppenanalysen zu Knochenfrakturen

Tabelle 4-311: Subgruppenanalyse zu Knochenfrakturen, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
PI/b-Regime					
G311-1089	155	0	151	2 (1,3)	POR: 0,13 [0,01; 2,10], 0,1512 0,19 [0,01; 4,04], 0,2885 0,19 [0,01; 4,03], 0,2898
Andere Regime					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	8 (2,6)	153	1 (0,7)	POR: 2,77 [0,68; 11,20], 0,1537 4,08 [0,51; 32,93], 0,1868 4,00 [0,50; 31,69], 0,1893
G311-1089	178	1 (0,6)	179	0	POR: 7,43 [0,15; 374,49], 0,3160 3,03 [0,12; 74,97], 0,4976 3,02 [0,12; 73,56], 0,4980
				p-Wert des Interaktionstest	POR: 0,0437 0,0978 0,0990

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

/b=Geboostert, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, PI=Protease-Inhibitor, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

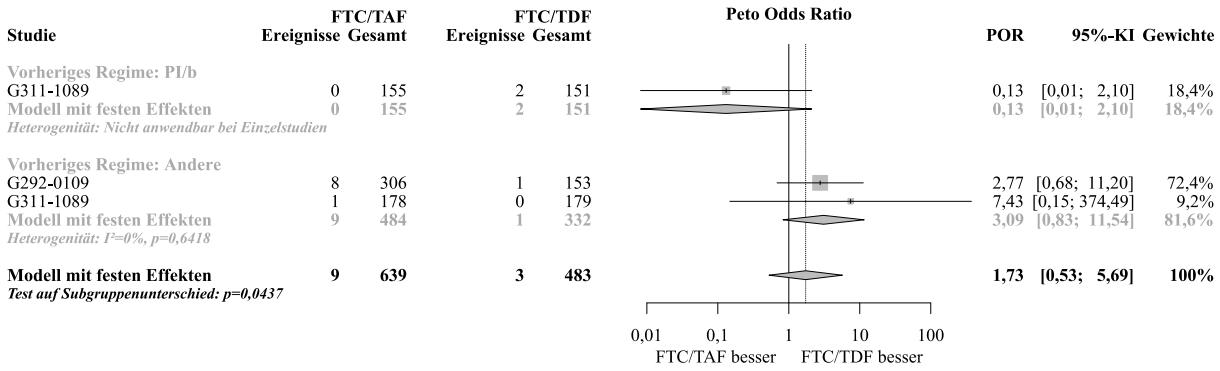


Abbildung 428: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (POR, FEM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

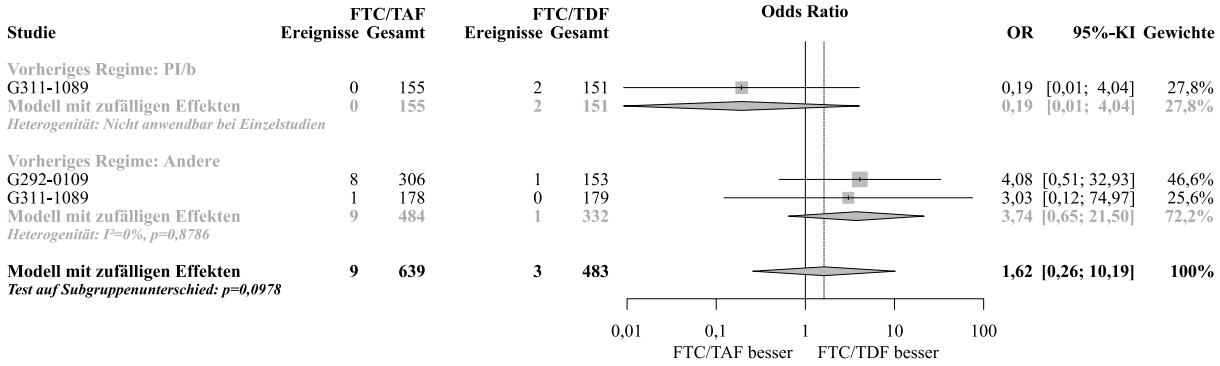


Abbildung 429: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

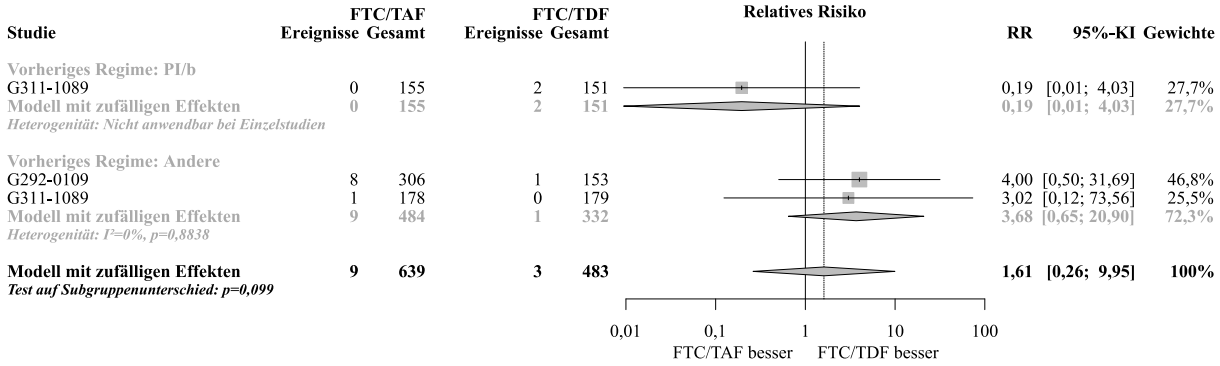


Abbildung 430: Meta-Analyse zu Knochenfrakturen, stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.5.19 Subgruppenanalysen zu Osteoporose (PT)

In der Subgruppenanalysen zu Osteoporose (PT) traten keine signifikanten Interaktionen auf.

4.3.1.3.2.5.20 Subgruppenanalysen zu Osteopenie (PT)

Tabelle 4-312: Subgruppenanalyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
G292-0109 (STB-Stratum)	241	8 (3,3)	119	6 (5,0)	0,65 [0,22; 1,91], 0,4297 0,66 [0,23; 1,85], 0,4288
G311-1089	183	1 (0,5)	186	7 (3,8)	0,14 [0,02; 1,15], 0,0677 0,15 [0,02; 1,17], 0,0697
≥50 Jahre					
G292-0109 (STB-Stratum)	65	4 (6,2)	34	1 (2,9)	2,16 [0,23; 20,16], 0,4978 2,09 [0,24; 17,99], 0,5013
G311-1089	150	4 (2,7)	144	3 (2,1)	1,29 [0,28; 5,86], 0,7436 1,28 [0,29; 5,62], 0,7436
				p-Wert des Interaktionstest	0,1652 0,1708

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

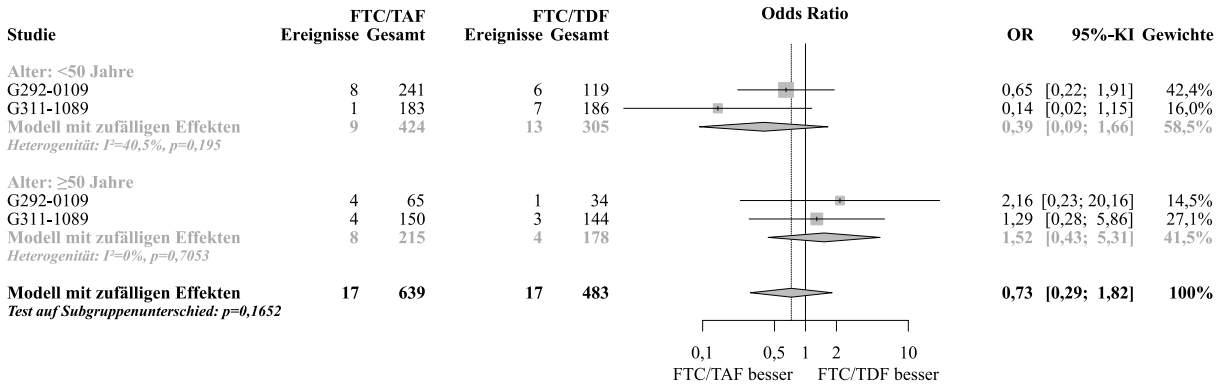


Abbildung 431: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

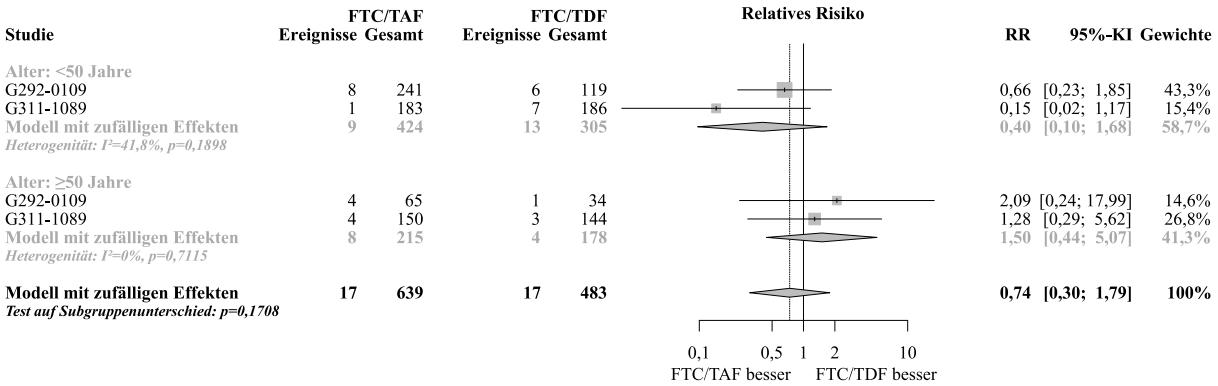


Abbildung 432: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-313: Subgruppenanalyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Männlich					
G292-0109 (STB-Stratum)	280	12 (4,3)	141	6 (4,3)	0,14 [0,01; 3,82], 0,2472 0,16 [0,01; 3,68], 0,2522
G311-1089	285	5 (1,8)	276	6 (2,2)	0,12 [0,01; 2,21], 0,1516 0,12 [0,01; 2,26], 0,1589
Weiblich					
G292-0109 (STB-Stratum)	26	0	12	1 (8,3)	1,01 [0,37; 2,74], 0,9884 1,01 [0,39; 2,63], 0,9884
G311-1089	48	0	54	4 (7,4)	0,80 [0,24; 2,66], 0,7206 0,81 [0,25; 2,61], 0,7207
				p-Wert des Interaktionstest	0,0961 0,1011

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

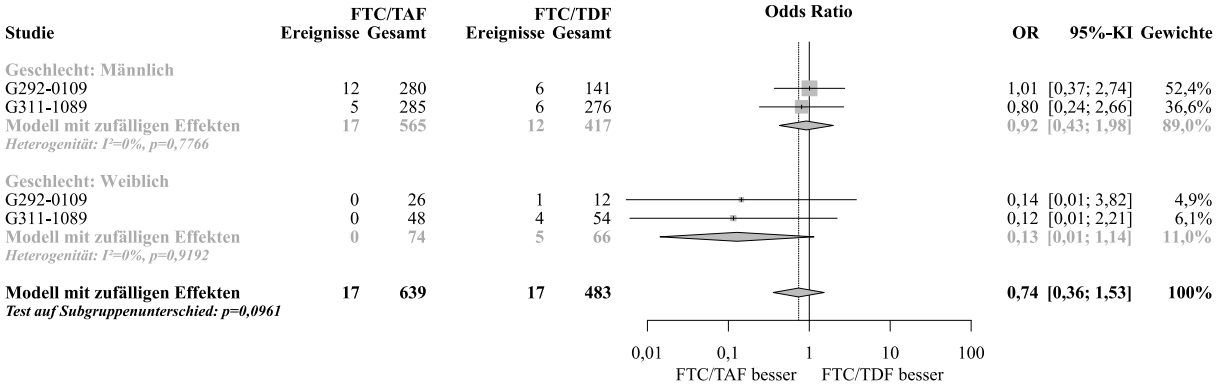


Abbildung 433: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

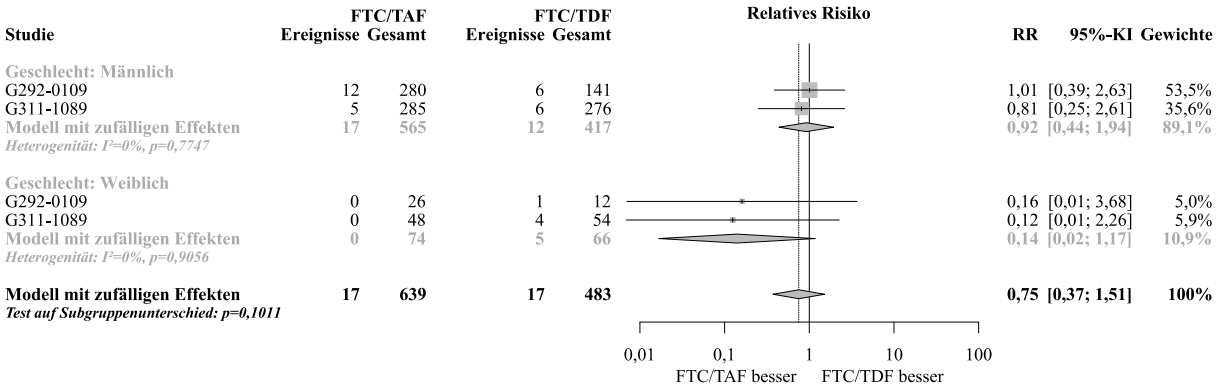


Abbildung 434: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-314: Subgruppenanalyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
PI/b-Regime					
G311-1089	155	0	151	5 (3,3)	0,09 [0,00; 1,56], 0,0972 0,09 [0,00; 1,59], 0,0998

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Andere Regime					
G292-0109 (STB-Stratum)	306	12 (3,9)	153	7 (4,6)	0,85 [0,33; 2,21], 0,7406 0,86 [0,34; 2,13], 0,7404
G311-1089	178	5 (2,8)	179	5 (2,8)	1,01 [0,29; 3,54], 0,9928 1,01 [0,30; 3,41], 0,9928
				p-Wert des Interaktionstest	0,1237 0,1256

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

/b=Geboostert, FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, PI=Protease-Inhibitor, POR=Peto Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

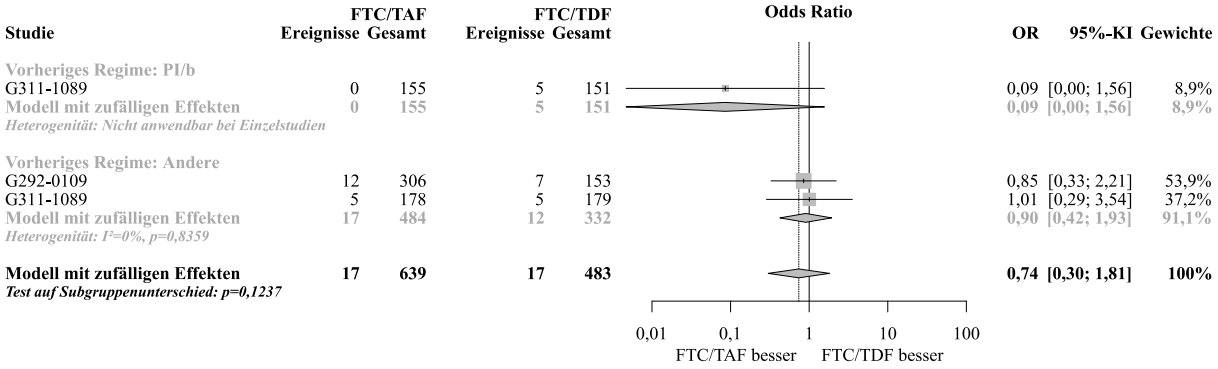


Abbildung 435: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (OR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

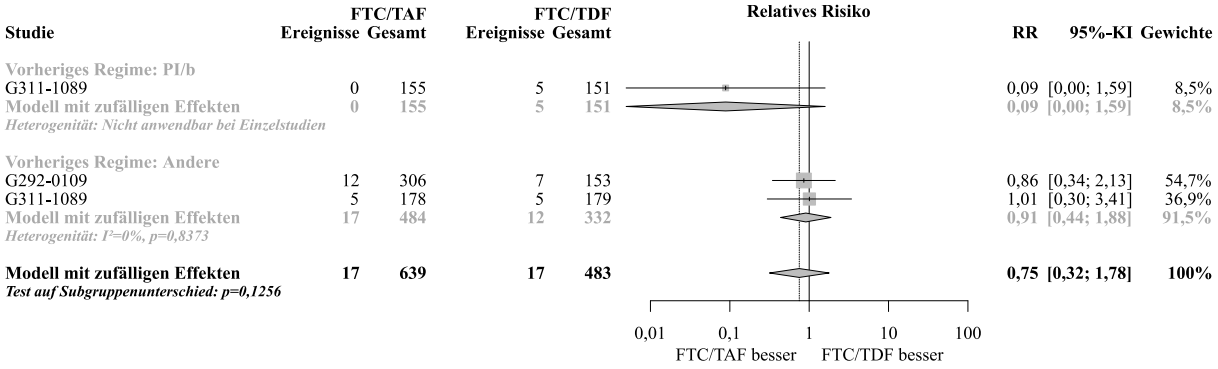


Abbildung 436: Meta-Analyse zu Osteopenie (PT), stratifiziert nach Kombinationspartner aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (RR, REM, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

4.3.1.3.2.5.21 Subgruppenanalysen zu Prozentuale Veränderung Knochendichte

Tabelle 4-315: Subgruppenanalyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte, stratifiziert nach Rasse aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Kaukasisch					
G292-0109 (STB-Stratum)	196	1,188 (2,3153)	97	-0,184 (3,3234)	1,37 [0,64; 2,11], 0,0003 SMD: 0,51 [0,26; 0,76]
G311-1089	236	1,212 (2,6850)	244	-0,264 (2,2690)	1,48 [1,03; 1,92], <0,0001 SMD: 0,59 [0,41; 0,78]
Nicht-kaukasisch					
G292-0109 (STB-Stratum)	90	0,972 (2,4109)	46	-0,112 (1,9141)	1,08 [0,34; 1,83], 0,0043 SMD: 0,48 [0,12; 0,84]
G311-1089	84	0,520 (2,6567)	72	0,195 (3,1207)	0,32 [-0,59; 1,24], 0,4877
				p-Wert des Interaktionstest	0,1012

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

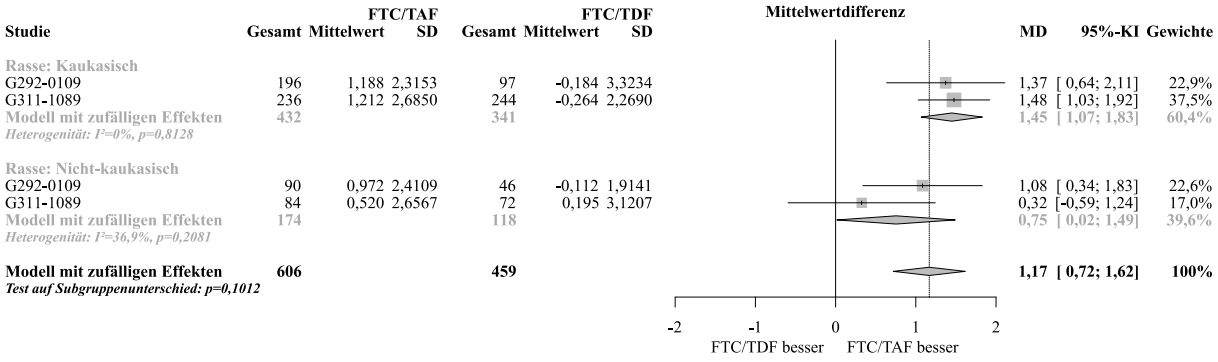


Abbildung 437: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte, stratifiziert nach Rasse aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, LOCF-Imputation, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-316: Subgruppenanalyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
G292-0109 (STB-Stratum)	226	1,082 (3,7196)	111	-0,346 (3,4996)	1,43 [0,62; 2,24], 0,0006 SMD: 0,39 [0,16; 0,62]
G311-1089	179	1,218 (3,2202)	181	-0,253 (3,1662)	1,47 [0,81; 2,13], <0,0001 SMD: 0,46 [0,25; 0,67]
≥50 Jahre					
G292-0109 (STB-Stratum)	61	2,283 (2,6341)	32	-1,041 (3,1357)	3,32 [2,05; 4,60], <0,0001 SMD: 1,17 [0,71; 1,63]
G311-1089	142	1,777 (3,1183)	139	-0,252 (3,2358)	2,03 [1,29; 2,77], <0,0001 SMD: 0,64 [0,40; 0,88]
				p-Wert des Interaktionstest	0,1059

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

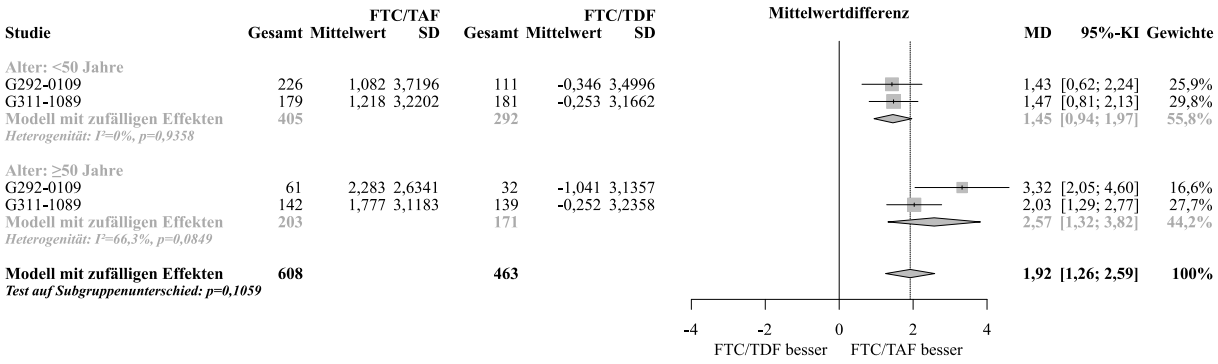


Abbildung 438: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule, stratifiziert nach Alter aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, LOCF-Imputation, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

Tabelle 4-317: Subgruppenanalyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule, stratifiziert nach Region aus RCT mit dem zbAM (Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, antiretroviral vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse Set, LOCF-Imputation, Woche 48)

Studie	FTC/TAF		FTC/TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
USA					
G292-0109 (STB-Stratum)	240	1,274 (3,6922)	99	-0,494 (3,4960)	1,77 [0,97; 2,56], <0,0001 SMD: 0,49 [0,26; 0,71]
G311-1089	272	1,371 (3,1344)	265	-0,112 (3,2582)	1,48 [0,94; 2,02], <0,0001 SMD: 0,46 [0,29; 0,63]
ex-USA					
G292-0109 (STB-Stratum)	47	1,660 (2,6969)	29	-0,529 (3,1785)	2,19 [0,80; 3,58], 0,0020 SMD: 0,75 [0,27; 1,23]
G311-1089	49	1,989 (3,4259)	55	-0,930 (2,7765)	2,92 [1,71; 4,13], <0,0001 SMD: 0,93 [0,53; 1,34]
				p-Wert des Interaktionstest	0,0464

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2, 4.2.5.3 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

FTC=Emtricitabin, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, STB=Stribild, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

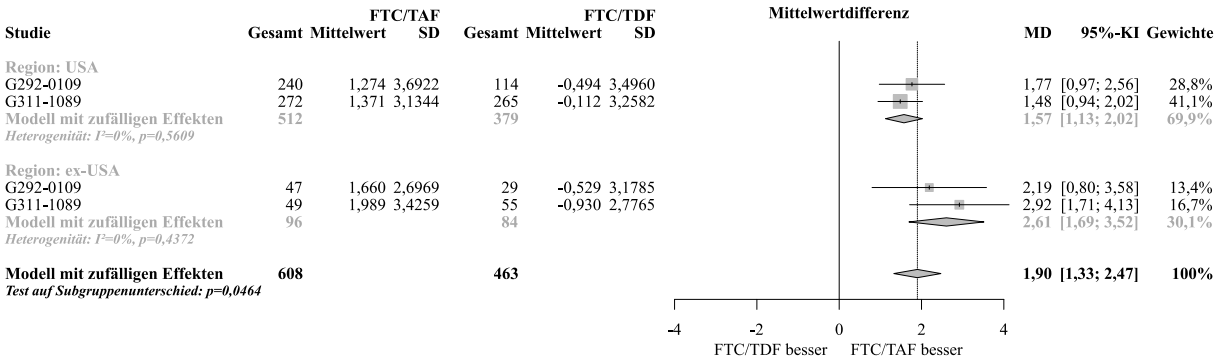


Abbildung 439: Meta-Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule, stratifiziert nach Region aus RCT; FTC/TAF vs. FTC/TDF (MD, REM, LOCF-Imputation, Woche 48, antiretroviral vorbehandelte Patienten)

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.

4.3.1.3.3.1 Zusammenfassung für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten (in Kombination mit EVG/co)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF, jeweils in Kombination mit EVG/co wurde eine Meta-Analyse durchgeführt, in der zu Woche 48 die Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 zum zbAM eingeschlossen wurden. Zu Woche 96 wurden die Studien G292-0104 und G292-0111 zum zbAM eingeschlossen.

Für einzelne Endpunkte wurde statistische Heterogenität in der Meta-Analyse festgestellt. In diesen Fällen wurde die Phase II-Studie G292-0102 aus der Meta-Analyse ausgeschlossen. Konnte die Heterogenität dadurch gelöst werden, wurden Subgruppenanalysen dennoch unter Ein- als auch Ausschluss der Phase II-Studie durchgeführt. Sollte sich die Heterogenität in den Subgruppenanalysen unter Einschluss aller drei Studien erklärt haben (Hinweis oder Beleg für Effektmodifikation und homogene Ergebnisse in beiden Subgruppen), werden diese Subgruppenergebnisse zur Zusatznutzenableitung herangezogen. Andernfalls werden für die Zusatznutzenableitung die Ergebnisse herangezogen, die auf statistisch homogenen Ergebnissen der Meta-Analyse zu der Gesamtpopulation basieren (unter Ausschluss der Studie G292-0102). Sollte sich die Heterogenität durch den Ausschluss der Studie nicht gelöst haben, wird der Gesamtschätzer für die Gesamtpopulation zur Zusatznutzenableitung nicht herangezogen. Zur weiteren Untersuchung der Heterogenität wurden Subgruppenanalysen basierend auf allen Studien durchgeführt.

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden untersucht:

- Wirksamkeit
  - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L
- 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)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
- Nierenerkrankungen
  - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC); insbesondere Nierenversagen und –funktionseinschränkungen (HLT)
  - Nierenfunktionsstörungen
    - Veränderung $eGFR_{CG}$
    - Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$
  - Strukturelle Nierenschädigungen
    - Veränderung UACR
    - Veränderung UPCR
    - Veränderung U-RBP:CR
    - Veränderung U-B2M:CR
- Augenerkrankungen (SOC)
- Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen
  - Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)
  - Osteoporose (PT)
  - Osteopenie (PT)
  - Veränderungen Knochendichte in der Hüfte bzw. in der Wirbelsäule
- Ergänzend: Health Utilization Assessment
- Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

Dargestellt werden primär die Ergebnisse unter Verwendung des OR, POR bzw. der MD. Außerdem werden hier nur die Subgruppenergebnisse dargestellt, die in Abschnitt 4.3.1.3.2 nicht als nicht fazitrelevant beschrieben wurden.

Wirksamkeit

Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

Woche 48

Hinsichtlich **Virologisches Ansprechen (Snapshot)** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Das OR [95%-KI] beträgt 1,25 [0,91; 1,73] mit p=0,1661.

Es besteht jedoch ein Beleg für Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast (p=0,0346). In der Subgruppe der Patienten mit ≤100.000 Kopien/mL beträgt das OR [95%-KI] 1,57 [1,06; 2,32] mit p=0,0228 und in der Gruppe der Patienten mit >100.000 Kopien/mL beträgt es 0,74 [0,41; 1,32] mit p=0,3075. In der Gruppe der Patienten mit ≤100.000 Kopien/mL besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Weitere fazitrelevante Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 48 nicht.

Woche 96

Auch zu Woche 96 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,12 [0,85; 1,47], p=0,4191).

Es liegen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)

Woche 48

Es bestand zu Woche 48 statistische Heterogenität in der Meta-Analyse. Durch Ausschluss der Studie G292-0102 konnte diese Heterogenität gelöst werden. Da die Heterogenität nicht durch Subgruppenanalysen unter Einschluss aller Studien erklärt werden konnte, wird die Analyse unter Ausschluss der Studie G292-0102 als relevant für die Zusatznutzenableitung gesehen und im Folgenden beschrieben.

Unter Ausschluss der Studie G292-0102 zeigt sich hinsichtlich **Veränderung CD4-Zellzahl** (LOCF-Imputation) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 21,37 [3,75; 38,99], p=0,0175). Die Untergrenze des 95%-KI der SMD liegt jedoch unter 0,20 (SMD [95%-KI]: 0,12 [0,01; 0,23]). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die Observed-Auswertung.

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 48.

Woche 96

Zu Woche 96 zeigt sich hinsichtlich **Veränderung CD4-Zellzahl** mittels LOCF-Imputation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 16,06 [-2,34; 34,46], p=0,0872). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die Observed-Auswertung.

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 96.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L

Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score

Woche 48

Hinsichtlich **Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung)** zeigt sich zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,09 [0,86; 1,38], p=0,4863).

Hinsichtlich **Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung)** besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,04 [0,81; 1,34], p=0,7740).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 48.

Woche 96

Zu Woche 96 zeigt sich zu **Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung)** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,14 [0,90; 1,46], p=0,2837).

Hinsichtlich **Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung)** zeigt sich zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,27 [0,97; 1,67], p=0,0872).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 96.

Veränderung EQ VAS

Woche 48

Hinsichtlich **Veränderung EQ VAS** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,89 [-0,60; 2,39], p=0,2422).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 48.

Woche 96

Hinsichtlich **Veränderung EQ VAS** zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 1,35 [-0,24; 2,94], p=0,0965).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 96.

Unerwünschte Ereignisse

Mortalität

Woche 48

Es besteht hinsichtlich **Mortalität** zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,67 [0,12; 3,88], p=0,6567).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Woche 96

Auch zu Woche 96 besteht hinsichtlich **Mortalität** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,67 [0,12; 3,88], p=0,6567).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Woche 48

Hinsichtlich **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** zu Woche 48 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,96 [0,71; 1,31], p=0,7963).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 48.

Woche 96

Hinsichtlich **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** zu Woche 96 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,73 [0,49; 1,10], p=0,1295).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0790). Dabei zeigt sich in der Gruppe der kaukasischen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,50 [0,27; 0,91], p=0,0233), der in der Gruppe der nicht-kaukasischen Patienten nicht besteht (OR [95%-KI]: 1,04 [0,60; 1,81], p=0,8974).

Weitere fazitrelevante Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 96 nicht.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Woche 48

Hinsichtlich **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** zu Woche 48 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,24 [0,87; 1,75], p=0,2301).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 48.

Woche 96

Auch zu Woche 96 besteht hinsichtlich **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,13 [0,83; 1,53], p=0,4340).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 96.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Woche 48

Hinsichtlich **Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4** bestand zu Woche 48 signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse.

Es wurden Subgruppenanalysen auf Basis der Meta-Analyse unter Einschluss aller Studien durchgeführt. Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 48.

Woche 96

Hinsichtlich **Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4** bestand zu Woche 96 signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse.

Es wurden Subgruppenanalysen auf Basis der Meta-Analyse unter Einschluss aller Studien durchgeführt. Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 96.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Woche 48

Hinsichtlich **Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** zu Woche 48 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,83 [0,38; 1,84], p=0,6474).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 48.

Woche 96

Auch zu Woche 96 zeigt sich hinsichtlich **Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,50 [0,23; 1,07], p=0,0723).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl zu Baseline (p=0,1851). In der Subgruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline <200 Zellen/µL beträgt das OR [95%-KI] 1,53 [0,24; 9,59] mit p=0,6481 und in der Gruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥200 Zellen/µL beträgt es 0,39 [0,16; 0,94] mit p=0,0354. Bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≥200 Zellen/µL besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Es bestehen keine weiteren fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 96.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Woche 48

Hinsichtlich **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** zu Woche 48 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,12 [0,90; 1,38], p=0,3145).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 48.

Woche 96

Hinsichtlich **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** zu Woche 96 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,04 [0,85; 1,29], p=0,6886).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 96.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Woche 48

Hinsichtlich **Psychiatrische Erkrankungen (SOC)** zu Woche 48 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,92 [0,73; 1,15], p=0,4571).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 48.

Woche 96

Hinsichtlich **Psychiatrische Erkrankungen (SOC)** zu Woche 96 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,91 [0,73; 1,12], p=0,3641).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 96.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Woche 48

Hinsichtlich **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)** zu Woche 48 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,01 [0,81; 1,25], p=0,9500).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 48.

Woche 96

Hinsichtlich **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)** zu Woche 96 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,02 [0,83; 1,27], p=0,8240).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 96.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Woche 48

Hinsichtlich **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)** bestand zu Woche 48 signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse.

Es wurden Subgruppenanalysen auf Basis der Meta-Analyse unter Einschluss aller Studien durchgeführt. Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 48.

Woche 96

Hinsichtlich **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)** zu Woche 96 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,96 [0,79; 1,16], p=0,6508).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 96.

Nierenerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Woche 48

Es bestand zu Woche 48 statistische Heterogenität in der Meta-Analyse. Durch Ausschluss der Studie G292-0102 konnte diese Heterogenität gelöst werden. Da die Heterogenität nicht durch Subgruppenanalysen unter Einschluss aller Studien erklärt werden konnte, wird die Analyse unter Ausschluss der Studie G292-0102 als relevant für die Zusatznutzenableitung gesehen und im Folgenden beschrieben.

Der Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich **Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)** ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,66 [0,44; 1,00], p=0,0523).

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Alter (p=0,0411). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre ergibt sich das OR [95%-KI] zu 0,80 [0,53; 1,20] mit p=0,2768 und bei Patienten ≥50 Jahre beträgt es 0,20 [0,06; 0,71] mit p=0,0124. In der Gruppe der Patienten ≥50 Jahre besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Weitere fazitrelevante Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 48 nicht.

Woche 96

Hinsichtlich **Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)** zu Woche 96 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,67 [0,48; 0,94], p=0,0207).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1064). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre ergibt sich das OR [95%-KI] zu 0,77 [0,53; 1,10] mit p=0,1469 und bei Patienten ≥50 Jahre beträgt es 0,33 [0,12; 0,86] mit p=0,0239. In der Gruppe der Patienten ≥50 Jahre besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Weitere fazitrelevante Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen zu Woche 96 nicht.

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)

Woche 48

Hinsichtlich **Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)** zu Woche 48 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,30 [0,08; 1,12], p=0,0740).

Da dieser Endpunkt ein HLT in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ist, wurden hierfür keine zusätzlichen Subgruppenanalysen durchgeführt.

Woche 96

Hinsichtlich **Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)** zu Woche 96 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,20 [0,06; 0,69], p=0,0112).

Da dieser Endpunkt ein HLT in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ist, wurden hierfür keine zusätzlichen Subgruppenanalysen durchgeführt.

Nierenfunktionsstörungen

Veränderung $eGFR_{CG}$

Woche 48

Hinsichtlich **Veränderung $eGFR_{CG}$** zu Woche 48 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 4,67 [3,26; 6,09], p<0,0001).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 48.

In der Analyse Abnahme der $eGFR_{CG}$ ≥25% besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,41 [0,32; 0,53], p<0,0001).

Woche 96

Zu Woche 96 zeigt sich hinsichtlich **Veränderung $eGFR_{CG}$** ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 6,07 [3,72; 8,42], p<0,0001). Da die beiden Studien in der Meta-Analyse deutlich gleichgerichtete

Effekte zeigen, kann der Gesamtschätzer – trotz statistisch signifikanter Heterogenität – zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden.

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0741). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt die MD [95%-KI] 7,79 [5,49; 10,10] mit p<0,0001. Bei den nicht-kaukasischen Patienten beträgt die MD [95%-KI] 3,73 [-0,09; 7,55] mit p=0,0557. Für die kaukasischen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

In der Analyse Abnahme der $eGFR_{CG}$ ≥25% besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,41 [0,32; 0,52], p<0,0001).

Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$

Woche 48

Hinsichtlich **Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$** zu Woche 48 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 2,94 [1,85; 4,04], p<0,0001).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 48.

In der Analyse zu Anteil Patienten mit Abnahme der $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25% besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,47 [0,37; 0,59], p<0,0001).

Woche 96

Zu Woche 96 besteht hinsichtlich **Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$** ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 2,98 [1,77; 4,18], p<0,0001).

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0377). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt die MD [95%-KI] 4,06 [2,55; 5,57] mit p<0,0001. Bei den nicht-kaukasischen Patienten beträgt die MD [95%-KI] 1,44 [-0,52; 3,40] mit p=0,1500. Für die kaukasischen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

In der Analyse Abnahme der $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25% besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,49 [0,39; 0,60], p<0,0001).

Strukturelle Nierenschädigungen

Veränderung UACR

Woche 48

Hinsichtlich **Veränderung UACR** zu Woche 48 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 1,84 [-3,75; 7,44], p=0,5181).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,0725). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt die MD [95%-KI] -1,05 [-5,11; 3,01] mit p=0,6130. Bei Patienten ≥50 Jahre beträgt sie -6,74 [-11,45; -2,04] mit p=0,0050. In der Gruppe der Patienten ≥50 Jahre besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Hinsichtlich Verschlechterung UACR (<30 zu ≥30 mg/g) besteht signifikante Heterogenität in der Meta-Analyse weswegen der Gesamtschätzer hier nicht dargestellt wird. Hinsichtlich Verbesserung UACR (≥30 zu <30 mg/g) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,64 [0,29; 1,43], p=0,2787).

Woche 96

Hinsichtlich **Veränderung UACR** zu Woche 96 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -1,56 [-8,32; 5,21], p=0,6524).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 96.

Hinsichtlich Verschlechterung UACR (<30 zu ≥30 mg/g) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,27 [0,11; 0,63], p=0,0023). Hinsichtlich Verbesserung UACR (≥30 zu <30 mg/g) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,98 [0,39; 2,50], p=0,9729).

Veränderung UPCR

Woche 48

Hinsichtlich **Veränderung UPCR** zu Woche 48 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -7,48 [-19,88; 4,91], p=0,2367).

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,0969). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre beträgt die MD [95%-KI] -6,70 [-19,00; 5,59] mit p=0,2852. Bei Patienten ≥50 Jahre beträgt die MD [95%-KI] -29,20 [-52,74; -5,66] mit p=0,0150. In der Gruppe der Patienten ≥50 Jahre besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Hinsichtlich Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,05 [0,64; 1,72],

p=0,8597). Auch hinsichtlich Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,87 [0,30; 2,51], p=0,8020).

Woche 96

Zu Woche 96 besteht hinsichtlich **Veränderung UPCR** ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -23,60 [-39,06; -8,13], p=0,0028).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 96.

Hinsichtlich Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,51 [0,28; 0,91], p=0,0223). Hinsichtlich Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) besteht ein numerischer Vorteil von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 1,17 [0,39; 3,57], p=0,7790).

Veränderung U-RBP:CR

Woche 48

Hinsichtlich **Veränderung U-RBP:CR** besteht zu Woche 48 signifikante Heterogenität in der Meta-Analyse, weswegen der Gesamtschätzer hier nicht dargestellt wird.

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 48.

Woche 96

Zu Woche 96 zeigt sich hinsichtlich **Veränderung U-RBP:CR** ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -368,23 [-504,35; -232,11], p<0,0001).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 96.

Veränderung U-B2M:CR

Woche 48

Es bestand zu Woche 48 statistische Heterogenität in der Meta-Analyse. Durch Ausschluss der Studie G292-0102 konnte diese Heterogenität gelöst werden. Da die Heterogenität nicht durch Subgruppenanalysen unter Einschluss aller Studien erklärt werden konnte, wird die Analyse unter Ausschluss der Studie G292-0102 als relevant für die Zusatznutzenableitung gesehen und im Folgenden beschrieben.

Es zeigt sich hinsichtlich **Veränderung U-B2M:CR** ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -652,25 [-953,80; -350,71], p<0,0001).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 48.

Woche 96

Zu Woche 96 zeigt sich hinsichtlich **Veränderung U-B2M:CR** ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -815,56 [-1.195,26; -435,87], p<0,0001).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 96.

Augenerkrankungen (SOC)

Woche 48

Es bestand zu Woche 48 statistische Heterogenität in der Meta-Analyse. Durch Ausschluss der Studie G292-0102 konnte diese Heterogenität gelöst werden. Da die Heterogenität nicht durch Subgruppenanalysen unter Einschluss aller Studien erklärt werden konnte, wird die Analyse unter Ausschluss der Studie G292-0102 als relevant für die Zusatznutzenableitung gesehen und im Folgenden beschrieben.

Es zeigt sich hinsichtlich **Augenerkrankungen (SOC)** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,97 [0,67; 1,40], p=0,8653).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 48.

Woche 96

Hinsichtlich **Augenerkrankungen (SOC)** zu Woche 96 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,91 [0,66; 1,26], p=0,5722).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 96.

Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Woche 48

Hinsichtlich **Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)** zu Woche 48 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,65 [0,31; 1,37], p=0,2607).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,0800). In der Gruppe der Patienten <50 Jahre ergibt sich das POR [95%-KI] zu 0,85 [0,38; 1,88] mit p=0,6860 und bei Patienten ≥50 Jahre beträgt es 0,12 [0,02; 0,92] mit p=0,0412. Bei Patienten ≥50 Jahre besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Es bestehen keine weiteren fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 48.

Woche 96

Hinsichtlich **Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)** zu Woche 96 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,95 [0,51; 1,77], p=0,8693).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 96.

Osteoporose (PT)

Woche 48

Hinsichtlich **Osteoporose (PT)** besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,88 [0,40; 1,92], p=0,7426).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 48.

Woche 96

Hinsichtlich **Osteoporose (PT)** besteht zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,73 [0,31; 1,69], p=0,4613).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 96.

Osteopenie (PT)

Woche 48

Hinsichtlich **Osteopenie (PT)** besteht zu Woche 48 signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse, weswegen der Gesamtschätzer hier nicht dargestellt wird.

Es wurden Subgruppenanalysen auf Basis der Meta-Analyse unter Einschluss aller Studien durchgeführt. Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 48.

Woche 96

Hinsichtlich **Osteopenie (PT)** zu Woche 96 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,84 [0,55; 1,26], p=0,3953).

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 96.

Veränderungen Knochendichte in der Hüfte

Woche 48

Hinsichtlich **Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte** mittels LOCF-Imputation besteht zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 2,18 [1,89; 2,48], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,69 [0,60; 0,79]). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die Observed-Auswertung. Der statistisch signifikante Unterschied ist klinisch relevant.

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 48.

Hinsichtlich Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,16 [0,11; 0,23], p<0,0001).

Hinsichtlich Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,41 [0,26; 0,66], p=0,0002).

Woche 96

Hinsichtlich **Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte** mittels LOCF-Imputation besteht zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 2,49 [2,11; 2,86], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,65 [0,55; 0,74]). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die Observed-Auswertung. Die statistisch signifikanten Unterschiede sind klinisch relevant.

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 96.

Hinsichtlich Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,24 [0,17; 0,34], p<0,0001).

Hinsichtlich Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,41 [0,24; 0,68], p=0,0023).

Veränderungen Knochendichte in der Wirbelsäule

Woche 48

Hinsichtlich **Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule** besteht zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 1,65 [1,36; 1,94], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,52 [0,43; 0,62]). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die Observed-Auswertung. Die statistisch signifikanten Unterschiede sind klinisch relevant.

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 48.

Hinsichtlich Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,37 [0,28; 0,48], p<0,0001).

Hinsichtlich Verschlechterung der Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) besteht ein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,61 [0,42; 0,89], p=0,0092).

Woche 96

Hinsichtlich P**rozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule** mittels LOCF-Imputation besteht zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 1,77 [1,13; 2,40], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,46 [0,33; 0,58]). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die Observed-Auswertung. Die statistisch signifikanten Unterschiede sind klinisch relevant.

Es bestehen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation zu Woche 96.

Hinsichtlich Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,39 [0,27; 0,56], p<0,0001).

Hinsichtlich Verschlechterung der Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,51 [0,34; 0,76], p=0,0008).

Health Utilization Assessment

Woche 48

Hinsichtlich **Hospitalisierungen** zu Woche 48 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,08 [0,82; 1,42], p=0,6056).

Auch zu **Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems** besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,94 [0,77; 1,14], p=0,5389).

Und auch hinsichtlich **Ungeplante Besuche beim Spezialisten** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,98 [0,78; 1,24], p=0,8847).

Da dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt wurde und nicht für die Nutzenableitung herangezogen wird, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Woche 96

Hinsichtlich **Hospitalisierungen** zu Woche 96 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,08 [0,85; 1,36], p=0,5343).

Auch zu **Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems** zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,93 [0,77; 1,13], p=0,4680).

Und auch hinsichtlich **Ungeplante Besuche beim Spezialisten** besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,98 [0,80; 1,20], p=0,8235).

Da dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt wurde und nicht für die Nutzenableitung herangezogen wird, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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

Woche 48

Hinsichtlich **AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)** zu Woche 48 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 2,55 [0,63; 10,31], p=0,1886).

Da dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt wurde und nicht für die Nutzenableitung herangezogen wird, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Woche 96

Hinsichtlich **AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)** zu Woche 96 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,17 [0,39; 3,48], p=0,7784).

Da dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt wurde und nicht für die Nutzenableitung herangezogen wird, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.3.2 Zusammenfassung für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten (in Kombination mit DRV/co)

In der Phase II-Studie G299-0102 wurden antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten auf eine Behandlung mit DRV/COBI/FTC/TAF oder DRV+COBI+FTC/TDF randomisiert. Die Studie ist aufgrund der Wirkstoffgleichheit des Kombinationspartners in beiden Armen methodisch grundsätzlich für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von FTC/TAF im Vergleich zur zVT, hier FTC/TDF, geeignet, wird jedoch nicht in die Nutzenableitung eingeschlossen, da die vom G-BA festgelegte zVT dahingehend nicht umgesetzt ist, dass mit DRV/co kein dritter Partner eingesetzt wurde, der einen Vergleich gemäß der vom G-BA festgelegten zVT erlaubt. Dennoch wurde sie aufgrund ihrer Relevanz dargestellt und genutzt, um den Einfluss des dritten Partners auf mögliche Behandlungsunterschiede zwischen FTC/TAF und FTC/TDF zu untersuchen. Die Ergebnisse folgender patientenrelevanter Endpunkte wurden untersucht:

- Wirksamkeit
  - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung 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)
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
  - Nierenerkrankungen
    - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC); insbesondere Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)
    - Nierenfunktionsstörungen
      - Veränderung $eGFR_{CG}$
      - Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$
    - Strukturelle Nierenschädigungen
      - Veränderung UACR
      - Veränderung UPCR
      - Veränderung U-RBP:CR
      - Veränderung U-B2M:CR
  - Augenerkrankungen (SOC)
  - Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen
    - Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)
    - Osteoporose (PT)
    - Osteopenie (PT)
    - Veränderungen Knochendichte in der Hüfte bzw. in der Wirbelsäule
  - 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)

79 (76,7%) FTC/TAF-Patienten und 42 (84,0%) FTC/TDF-Patienten erreichten zu Woche 48 **Virologisches Ansprechen (Snapshot)**. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,63 [0,26; 1,52], p=0,3003).

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)

Nach 60 Wochen Behandlung zeigte sich hinsichtlich **Veränderung CD4-Zellzahl** mittels LOCF-Imputation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 15,00 [-54,61; 84,61], p=0,6728). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Observed-Auswertung.

Unerwünschte Ereignisse

Mortalität

In der Studie G299-0102 verstarb kein Patient.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

95 (92,2%) FTC/TAF-Patienten und 47 (94,0%) FTC/TDF-Patienten hatten mindestens ein **unerwünschtes Ereignis**. Auch hier besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,76 [0,19; 2,99], p=0,6923).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei fünf (4,9%) FTC/TAF-Patienten und bei zwei (4,0%) FTC/TDF-Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,22 [0,23; 6,54], p=0,8128).

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Bei sieben (6,8%) FTC/TAF-Patienten und vier (8,0%) FTC/TDF-Patienten traten bis Studienende **Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4** auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 0,84 [0,23; 3,01], p=0,7871).

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Bis Studienende wiesen zwei (1,9%) FTC/TAF-Patienten und zwei (4,0%) FTC/TDF-Patienten **Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,48 [0,06; 3,48], p=0,4637).

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Bei 16 (15,5%) Patienten im FTC/TAF-Arm traten bis Studienende **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** auf. Im FTC/TDF-Arm war dies bei elf (22,0%) Patienten der Fall. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,65 [0,28; 1,53], p=0,3272).

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Psychiatrische Erkrankungen (SOC) traten bis Studienende bei 19 (18,4%) FTC/TAF-Patienten und bei sechs (12,0%) Patienten im FTC/TDF-Arm auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 1,66 [0,62; 4,45], p=0,3153).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

29 (28,2%) FTC/TAF-Patienten und 13 (26,0%) FTC/TDF-Patienten wiesen bis Studienende **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)** auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,12 [0,52; 2,39], p=0,7794).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Bis Studienende traten bei 54 (52,4%) FTC/TAF-Patienten und 26 (52,0%) FTC/TDF-Patienten **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)** auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,02 [0,52; 2,00], p=0,9604).

Nierenerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (SOC) traten bis Studienende bei drei (2,9%) FTC/TAF-Patienten und drei (6,0%) FTC/TDF-Patienten auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 0,47 [0,09; 2,42], p=0,3661).

Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)

Es traten bis Studienende bei keinem Patienten **Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)** auf.

Nierenfunktionsstörungen

Veränderung $eGFR_{CG}$

Die MD hinsichtlich **Veränderung $eGFR_{CG}$** lag zu Woche 60 bei 4,60 (95%-KI: [-0,93; 10,13], p=0,1028), was keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zeigt. Zu Woche 72 besteht jedoch mit einer MD [95%-KI] von 6,60 (95%-KI: [0,71; 12,49], p=0,0280) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF.

Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$

Die MD hinsichtlich **Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$** lag zu Woche 60 bei 0,50 (95%-KI: [-4,39; 5,39], p=0,8411), was keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zeigt. Auch zu Woche 72 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 1,90 [-3,23; 7,03], p=0,4676).

Strukturelle Nierenschädigungen

Veränderung UACR

Hinsichtlich **Veränderung UACR** zeigte sich zu Woche 72 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 12,31 [-19,38; 44,00], p=0,4465).

In der kategorialen Analyse Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) zeigte sich zu Woche 48 (MD [95%-KI]: 0,54 [0,03; 8,87], p=0,6666) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Und auch hinsichtlich Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) zeigte sich zu Woche 48 (MD [95%-KI]: 0,14 [0,01; 1,44], p=0,0992) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Veränderung UPCR

Hinsichtlich **Veränderung UPCR** zeigt sich zu Woche 72 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 26,50 [-27,65; 80,65], p=0,3374).

In der kategorialen Analyse Verschlechterung UPCR (von <150 auf ≥150 mg/g) besteht zu Woche 48 (MD [95%-KI]: 0,25 [0,02; 2,81], p=0,2594) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Und auch hinsichtlich Verbesserung UPCR (von ≥150 auf <150 mg/g) besteht zu Woche 48 (MD [95%-KI]: 0,07 [0,00; 1,55], p=0,0917) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Veränderung U-RBP:CR

Die MD hinsichtlich **Veränderung U-RBP:CR** lag in Studie G299-0102 zu Woche 72 bei -146,00 (95%-KI: [-356,68; 64,68], p=0,1744) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Veränderung U-B2M:CR

Die MD hinsichtlich **Veränderung U-B2M:CR** lag in Studie G299-0102 zu Woche 72 bei -725,90 (95%-KI: [-1.464,04; 12,24], p=0,0539) und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

Augenerkrankungen (SOC)

Bei sechs (5,8%) Patienten im FTC/TAF-Patienten und keinem FTC/TDF-Patienten traten bis Studienende **Augenerkrankungen (SOC)** auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (POR [95%-KI]: 4,65 [0,82; 26,33], p=0,0827).

Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) traten bis Studienende bei keinem Patienten auf.

Osteoporose (PT)

Bei drei (2,9%) FTC/TAF-Patienten und zwei (4,0%) FTC/TDF-Patienten trat bis zum Studienende **Osteoporose (PT)** auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (OR [95%-KI]: 0,72 [0,12; 4,45], p=0,7238).

Osteopenie (PT)

Bei einem (1,0%) FTC/TAF-Patienten und zwei (4,0%) FTC/TDF-Patienten bis zum Studienende trat **Osteopenie (PT)** auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht nicht (POR [95%-KI]: 0,21 [0,02; 2,37], p=0,2065).

Veränderungen Knochendichte in der Hüfte

Mittels Observed-Auswertung liegt hinsichtlich **Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte** zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF vor (MD [95%-KI]: 2,98 [2,04; 3,92], p<0,0001). Dieser statistisch signifikante Unterschied zugunsten von FTC/TAF ist auch klinisch relevant (SMD: 1,14 [0,75; 1,52]).

Fünf (6,1%) Patienten im FTC/TAF-Arm und 15 (31,9%) Patienten im FTC/TDF-Arm hatten Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5%. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,14 [0,05; 0,41], p=0,0004).

Ein deutlich höherer Anteil Patienten im FTC/TDF-Arm verschlechterte sich im klinischen Status der Hüfte (normal zu Osteopenie oder Osteoporose) im Vergleich zu FTC/TAF. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch signifikant zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,15 [0,03; 0,77], p=0,0233).

Veränderungen Knochendichte in der Wirbelsäule

Mittels Observed-Auswertung liegt hinsichtlich **Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule** zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF vor (MD [95%-KI]: 2,05 [0,82; 3,28], p=0,0011; SMD [95%-KI]: 0,56 [0,19; 0,92]), der jedoch keine klinische Relevanz zeigt.

Es besteht hinsichtlich Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,63 [0,25; 1,58], p=0,3217).

Es besteht hinsichtlich Verschlechterung Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,32 [0,10; 1,06], p=0,0631).

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

Hinsichtlich **AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)** besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 4,46 [0,23; 86,47], p=0,3229).

4.3.1.3.3.3 Zusammenfassung für antiretroviral vorbehandelte Patienten

Wie bereits ausführlich beschrieben, ist für die aussagekräftige Bewertung des zbAM die Darstellung eines Vergleichs zwischen FTC/TAF und individueller antiretroviraler Therapie bei wirkstoffgleichen Kombinationspartnern in beiden Armen notwendig, um einen Einfluss der Kombinationspartners auf den Behandlungsunterschied auszuschließen. Dies ist sowohl im STB-Stratum der Studie G292-0109 (Kombinationspartner EVG/co in beiden Armen) als auch in der Gesamtpopulation der Studie G311-1089 (wirkstoffgleiche, unveränderte Kombinationspartner in beiden Armen) gegeben: In beiden Studien wurde FTC/TAF mit der unveränderten Fortführung der bestehenden FTC/TDF-Therapie verglichen, so dass die individuelle antiretrovirale Therapie in beiden Studien über FTC/TDF abgebildet wird. Aufgrund der klinischen Homogenität der Studien wurden das STB-Stratum der Studie G292-0109 und die Studie G311-1089 meta-analysiert.

Es wurden folgende patientenrelevante Endpunkte untersucht:

- Wirksamkeit
  - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand
  - EQ-5D-3L
  - SF-36
- 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)
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
  - Nierenerkrankungen
    - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC); insbesondere Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)
    - Nierenfunktionsstörungen
      - Veränderung $eGFR_{CG}$

- Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$
- Strukturelle Nierenschädigungen
  - Veränderung UACR
  - Veränderung UPCR
  - Veränderung U-RBP:CR
  - Veränderung U-B2M:CR

- Augenerkrankungen (SOC)
- Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen
  - Knochenfrakturen (HLGT&SMQ bzw. SMQ)
  - Osteoporose (PT)
  - Osteopenie (PT)
  - Veränderungen der Knochendichte in der Hüfte bzw. in der Wirbelsäule
- Ergänzend: Health Utilization Assessment
- Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

Wirksamkeit

Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

Hinsichtlich **Virologisches Ansprechen** besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,30 [0,74; 2,29], p=0,3653).

Es liegen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)

Es besteht mittels LOCF-Imputation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich der **Veränderung CD4-Zellzahl** (MD [95%-KI]: -6,71 [-26,64; 13,21], p=0,5092). Dies zeigt sich auch in der Observed-Auswertung.

Es liegen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EQ-5D-3L

Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score

Es zeigt sich weder hinsichtlich **Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung)** (OR [95%-KI]: 1,25 [0,88; 1,79], p=0,2113) noch für **Responderanalyse EQ-5D-3L Index**

Score (Verschlechterung) (OR [95%-KI]: 0,92 [0,69; 1,23], p=0,5772) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es liegen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Veränderung EQ VAS

Es kann hinsichtlich der **Veränderung EQ VAS** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden (MD [95%-KI]: -1,49 [-3,15; 0,17], p=0,0792).

Es liegen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

SF-36

Es zeigt sich weder bei den Einzelitems noch bei den Summenscores ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Für Veränderung MCS (SF-36) und die Items Veränderung Körperliche Rollenfunktion (SF-36), Veränderung Vitalität (SF-36), Veränderung Soziale Funktionsfähigkeit (SF-36), Veränderung Emotionale Rollenfunktion (SF-36) und Veränderung Psychisches Wohlbefinden (SF-36) zeigt die Meta-Analyse statistisch signifikante Heterogenität.

Es liegen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Unerwünschte Ereignisse

Mortalität

Zu Woche 48 besteht hinsichtlich **Mortalität** zwischen den Behandlungen kein statistisch signifikanter Unterschied (POR [95%-KI]: 5,36 [0,51; 56,41], p=0,1620).

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen in den Studien wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Es besteht hinsichtlich **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,30 [0,95; 1,80], p=0,1057).

Es liegen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Der Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,10 [0,64; 1,87], p=0,7376).

Es liegen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Hinsichtlich **Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4** besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,01 [0,55; 1,87], p=0,9661).

Es liegen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Zu Woche 48 zeigt die Meta-Analyse heterogene Ergebnisse. Ein Gesamtschätzer für **Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** kann hier somit nicht herangezogen werden.

Es liegen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Hinsichtlich **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 1,63 [1,16; 2,31], p=0,0053).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Kombinationspartner (p=0,0870). In der Gruppe der Patienten mit PI/b-haltigen Regimen beträgt das OR [95%-KI] 1,06 [0,59; 1,93] mit p=0,8407 und bei Patienten mit Regimen, die keinen PI/b enthalten, ergibt es sich zu 2,02 [1,32; 3,10] mit p=0,0013. Bei Patienten mit Regimen, die keinen PI/b enthalten, besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von FTC/TAF.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Hinsichtlich **Psychiatrische Erkrankungen (SOC)** besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,73 [0,51; 1,05], p=0,0935).

Es liegen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

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]: 0,90 [0,64; 1,25], p=0,5182).

Es liegen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Hinsichtlich **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)** besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,12 [0,83; 1,51], p=0,4540).

Es liegen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Nierenerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Hinsichtlich **Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (SOC)** besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,09 [0,68; 1,74], p=0,7334).

Es liegen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)

Hinsichtlich **Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)** besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,36 [0,06; 2,25], p=0,2721).

Nierenfunktionsstörungen

Veränderung $eGFR_{CG}$

Hinsichtlich **Veränderung $eGFR_{CG}$** besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 5,52 [3,82; 7,22], p<0,0001).

Es liegen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Ergebnisse zu Abnahme $eGFR_{CG}$ ≥25% lagen lediglich in Studie G292-0109 vor. Abnahme $eGFR_{CG}$ ≥25% lag bei 15 (4,9%) FTC/TAF-Patienten und bei acht (5,2%) FTC/TDF-Patienten vor. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,93 [0,39; 2,25], p=0,8798).

Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$

Hinsichtlich **Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$** besteht zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 2,98 [1,76; 4,20], p<0,0001).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,1623). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt die MD [95%-KI] 3,69 [2,02; 5,35] mit p<0,0001 und bei nicht-kaukasischen Patienten ergibt sie sich zu 1,36 [-1,45; 4,17] mit p=0,3421. Bei kaukasischen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Ergebnisse zu Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25% lagen lediglich in Studie G292-0109 vor. Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25% lag bei 22 (7,2%) FTC/TAF-Patienten und bei 15 (9,8%) FTC/TDF-Patienten vor. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,71 [0,36; 1,42], p=0,3339).

Strukturelle Nierenschädigungen

Veränderung UACR

Hinsichtlich **Veränderung UACR** besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -6,58 [-14,52; 1,37], p=0,1049).

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Kombinationspartner (p=0,0464). In der Gruppe der Patienten mit PI/b-haltigen Regimen beträgt die MD [95%-KI] 5,90 [-6,42; 18,22] mit p=0,3479 und bei Patienten mit Regimen, die keinen PI/b enthalten, ergibt sie sich zu -9,96 [-19,54; -0,38] mit p=0,0416. Bei Patienten mit Regimen, die keinen PI/b enthalten, besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Hinsichtlich Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) besteht zu Woche 48 (OR [95%-KI]: 1,02 [0,55; 1,90], p=0,9515) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Hinsichtlich Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) zeigt sich zu Woche 48 jedoch (OR [95%-KI]: 7,70 [2,91; 20,38], p<0,0001) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Veränderung UPCR

Es liegt hinsichtlich **Veränderung UPCR** ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF vor (MD [95%-KI]: -35,52 [-54,32; -16,72], p=0,0002).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Kombinationspartner (p=0,0896). In der Gruppe der Patienten mit PI/b-haltigen Regimen beträgt die MD [95%-KI] 0,00 [-38,28; 38,28] mit p=1,0000 und bei Patienten mit Regimen, die keinen PI/b enthalten, ergibt sie sich zu -37,39 [-57,36; -17,42] mit p=0,0002. Bei Patienten mit Regimen, die keinen PI/b enthalten, besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Hinsichtlich Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) besteht zu Woche 48 statistisch signifikante Heterogenität in der Meta-Analyse. Der Gesamtschätzer wird nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

Allerdings zeigt sich hinsichtlich Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied (OR [95%-KI]: 6,49 [2,34; 18,04], p=0,0003) zwischen den Behandlungen der zugunsten von FTC/TAF ausgeprägt ist.

Veränderung U-RBP:CR

Hinsichtlich **Veränderung U-RBP:CR** besteht zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -1.041,24 -.480,87; -601,61], p<0,0001).

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0382). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt die MD [95%-KI] -1.271,22 [-1.843,12; -699,32] mit p<0,0001 und bei nicht-kaukasischen Patienten ergibt sie sich zu -451,46 [-974,73; 71,80] mit p=0,0908. Bei kaukasischen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Veränderung U-B2M:CR

Hinsichtlich **Veränderung U-B2M:CR** besteht zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -1.708,80 [-2.513,57; -904,04], p<0,0001).

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0025). In der Gruppe der kaukasischen Patienten beträgt die MD [95%-KI] -2.330,79 [-3.300,20; -1.361,38] mit p<0,0001 und bei nicht-kaukasischen Patienten ergibt sie sich zu -567,85 [-1.175,36; 39,65] mit p=0,0669. Bei kaukasischen Patienten besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Augenerkrankungen (SOC)

Hinsichtlich **Augenerkrankungen (SOC)** besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,58 [0,79; 3,16], p=0,1966).

Es liegen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen

Knochenfrakturen

Hinsichtlich **Knochenfrakturen** besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,73 [0,53; 5,70], p=0,3646).

Es liegen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Osteoporose (PT)

Es besteht hinsichtlich **Osteoporose (PT)** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,92 [0,36; 2,36], p=0,8665).

Es liegen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Osteopenie (PT)

Es besteht hinsichtlich **Osteopenie (PT)** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,67 [0,33; 1,37], p=0,2691).

Es liegen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Veränderungen Knochendichte in der Hüfte

Es besteht hinsichtlich **Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte** sowohl mittels LOCF- (MD [95%-KI]: 1,23 [0,90; 1,56], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,48 [0,35; 0,60]) als auch in der Observed-Auswertung (SMD [95%-KI]: 0,50 [0,37; 0,62]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF, der gemäß SMD auch jeweils klinische Relevanz zeigt.

Es liegen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Diese Ergebnis bestätigt sich in der Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben. Hier beträgt die MD [95%-KI] 1,35 [0,98; 1,72] mit p<0,0001 (SMD [95%-KI]: 0,52 [0,38; 0,66]).

Hinsichtlich Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% besteht in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,89 [0,35; 2,28], p=0,8101).

Es besteht in der Meta-Analyse hinsichtlich Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) statistisch signifikante Heterogenität, weswegen der Gesamtschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden kann.

Veränderungen Knochendichte in der Wirbelsäule

Es zeigte sich hinsichtlich **Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule** ein statistisch signifikanter und auch klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Dies sowohl mittels LOCF-Imputation (MD [95%-KI]: 1,76 [1,36; 2,16], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,53 [0,41; 0,66]) als auch in der Observed-Auswertung (SMD [95%-KI]: 0,53 [0,40; 0,66]).

Es liegen keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation vor.

Diese Ergebnis bestätigt sich in der Analyse zu Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule unter Ausschluss der Patienten, die zu Studienbeginn oder während der Studie Osteoporose-Medikationen eingenommen haben. Hier beträgt die MD [95%-KI] 1,58 [1,13; 2,03] mit p<0,0001 (SMD [95%-KI]: 0,48 [0,34; 0,62]).

Hinsichtlich Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,30 [0,16; 0,56], p=0,0001).

Hinsichtlich Verschlechterung Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,26 [0,10; 0,66], p=0,0046).

Health Utilization Assessment

Hospitalisierungen

In der Meta-Analyse zu **Hospitalisierungen** besteht zu Woche 48 statistisch signifikante Heterogenität. Aus diesem Grund wird hier kein Gesamtschätzer dargestellt.

Da dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt wurde und nicht für die Nutzenableitung herangezogen wird, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems

Es zeigt sich hinsichtlich **Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,25 [0,91; 1,72], p=0,1759).

Da dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt wurde und nicht für die Nutzenableitung herangezogen wird, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Ungeplante Besuche beim Spezialisten

In der Meta-Analyse zu **Ungeplante Besuche beim Spezialisten** besteht zu Woche 48 statistisch signifikante Heterogenität. Aus diesem Grund wird hier kein Gesamtschätzer dargestellt.

Da dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt wurde und nicht für die Nutzenableitung herangezogen wird, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

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

Hinsichtlich **AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)** besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,58 [0,50; 5,04], p=0,4369).

Da dieser Endpunkt lediglich ergänzend dargestellt wurde und nicht für die Nutzenableitung herangezogen wird, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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.

4.3.2.1.2 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.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-318: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-319: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-320: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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 4-321: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-322: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: 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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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 4-323: 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	BehandelInde 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 4-324: 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 4-325: 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 4-326: 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)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
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 4-326 gelistet, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens für 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 4-326 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.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-326 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-327: 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 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 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.

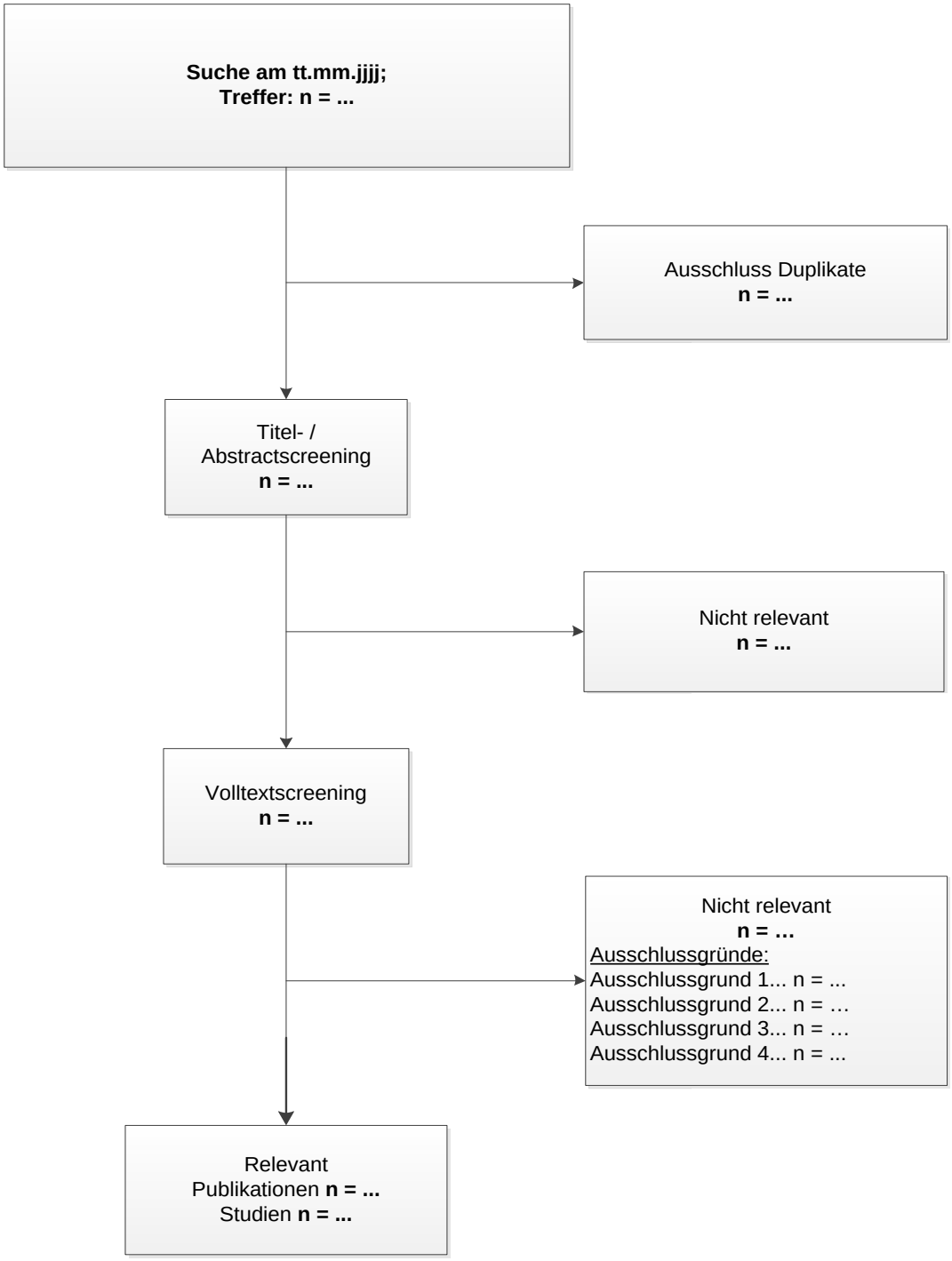


Abbildung 440: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zbAM

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 4-326) 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 4-328: 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 4-328 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 4-329: 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 4-330: 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**
In Kombination mit EVG/co						
G292-0106	Offen, einarmig, multizentrisch, multinational, Phase II/III	Antiretroviral nicht-vorbehandelte HIV-1-infizierte Jugendliche	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: 05/2013–08/2015 (Zweiter Interimbericht)	Primärer Endpunkt: Virologische Wirksamkeit mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 24 Sekundäre Endpunkte: Veränderung 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	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: 03/2013 –11/2015 (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 Veränderung CD4-Zellzahl Unerwünschte Ereignisse

/co=Geboostert mit 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 4-331: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM

Studie	**FTC/TAF**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
In Kombination mit EVG/co		
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
/co=Geboostert mit Cobicistat, COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralafenamid		

Tabelle 4-332: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Alter, Geschlecht, Baseline BMI; Safety-Population)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **MW (SD)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Baseline BMI (kg/m^2)** **MW (SD)**
In Kombination mit EVG/co				
G292-0106				
FTC/TAF	50	15 (1,9)	56,0/44,0	20,7 (3,20)
G292-0112				
FTC/TAF				
Kohorte 1	242	58 (9,9)	20,7/79,3	24,4 (4,12)
Kohorte 2	6	55 (7,1)	0/100	23,9 (4,03)
/co=Geboostert mit Cobicistat, BMI=Body Mass Index, COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid				

Tabelle 4-333: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Rasse; Safety-Population)

Studie **Gruppe**	**Rasse n (%)**		
	Kaukasisch	**Asiatisch**	**Schwarz bzw. afrikanischer oder afro-amerikanischer Abstammung**
In Kombination mit EVG/co			
G292-0106 FTC/TAF	0	6 (12,0)	44 (88,0)
G292-0112 FTC/TAF Kohorte 1 Kohorte 2	 152 (62,8) 2 (33,3)	 34 (14,0) 1 (16,7)	 44 (18,2) 3 (50,0)
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, n=Anzahl Patienten in der Kategorie, TAF=Tenofoviralafenamid			

Tabelle 4-334: 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**
In Kombination mit EVG/co				
G292-0106 FTC/TAF	0	0	0	0
G292-0112 FTC/TAF Kohorte 1 Kohorte 2	 1 (0,4) 0	 2 (0,8) 0	 7 (2,9) 0	 2 (0,8) 0
/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, n=Anzahl Patienten in der Kategorie, TAF=Tenofoviralafenamid				

Tabelle 4-335: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Baseline HIV-1-RNA; Safety-Population)

Studie **Gruppe**	**Baseline HIV-1-RNA (log_{10} Kopien/mL)** **MW (SD)**	**Baseline HIV-1-RNA Kopien/mL n (%)**	
		≤100.000	**>100.000**
In Kombination mit EVG/co			
G292-0106 FTC/TAF	4,62 (0,587)	39 (78,0)	11 (22,0)
G292-0112 FTC/TAF Kohorte 1 Kohorte 2	 1,32 (0,318) 4,66 (0,675)	 242 (100) 4 (66,7)	 0 2 (33,3)

/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, RNA=Ribonukleinsäure, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid

Tabelle 4-336: 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**
In Kombination mit EVG/co					
G292-0106 FTC/TAF	468 (215,4)	4 (8,3)	9 (18,8)	18 (37,5)	17 (35,4)
G292-0112 FTC/TAF Kohorte 1 Kohorte 2	 664 (286,4) 412 (244,0)	 5 (2,1) 2 (33,3)	 19 (7,9) 0	 53 (21,9) 2 (33,3)	 165 (68,2) 2 (33,3)

/co=Geboostert mit Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid

Tabelle 4-337: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Krankheitsstatus zu Baseline, Baseline eGFR/eGFR$_{CG}$; Safety-Population)

Studie **Gruppe**	**HIV Krankheitsstatus zu Baseline n (%)**			**Baseline eGFR** **MW (SD)**
	Asymptomatisch	**Symptomatische HIV-Infektionen**	**AIDS**	
In Kombination mit EVG/co				
G292-0106				
FTC/TAF	42 (84,0)	8 (16,0)	0	158,8 (37,80)[a]
G292-0112				
FTC/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)

/co=Geboostert mit Cobicistat, AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, MDRD=Modification of Diet Renal Disease, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid

Tabelle 4-338: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zbAM (Patientendisposition, FTC/TAF in Kombination mit EVG/co)

Studie **Disposition**	**FTC/TAF in Kombination mit EVG/co**		
	G292-0106 **n (%)**	**G292-0112** **n (%)**	
		Kohorte 1	Kohorte 2
Gescreent	63		
Gescreent, nicht eingeschlossen	13		
Fehler beim Screening	13	121	7
Eingeschlossen	50	246	6
Part A	24		
Part B	26		
Eingeschlossen, aber nicht behandelt		4	0
Safety-Population	50	242	6
FAS-Population	50	242	6
Studienabbrecher	0	19 (7,9)	0
Hauptphase			
Behandlung abgeschlossen	48 (96,0)	1 (0,4)	0
Studie abgeschlossen	48 (96,0)		
Vorzeitiger Abbruch der	2 (4,0)	26 (10,7)	

Studie **Disposition**	**FTC/TAF in Kombination mit EVG/co**		
	G292-0106 **n (%)**	**G292-0112** **n (%)**	
		Kohorte 1	Kohorte 2
Behandlung und der Studie			
Patienten, die nicht in die Extensionsphase eintreten	47 (97,9)		
Extensionsphase			
Patienten, die in die Extensionsphase eingetreten sind	1 (2,1)		
Anhaltende Behandlung	1 (100)		
Verbleib in der Studie	1 (100)		

/co=Geboostert mit Cobicistat EVG=Elvitegravir, FTC=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 zwölf 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 vorbehandelte (Kohorte 1) sowie nicht-vorbehandelte (Kohorte 2) 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.

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 4-332). Der Großteil der Patienten war schwarz bzw. afrikanischer Abstammung (88,0%) (siehe Tabelle 4-333). 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 4-335). 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 4-336). 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 4-337). Zwei Patienten brachen die Studie vorzeitig ab.

G292-0112

Die antiretroviral vorbehandelten Patienten (Kohorte 1) waren im Mittel 58 Jahre und 79,3% der Patienten waren männlich (siehe Tabelle 4-332). 62,8% der Patienten waren kaukasischer und 18,2% waren schwarz bzw. afrikanischer Abstammung (siehe Tabelle 4-333). Zu Baseline lag die HIV-1-RNA-Viruslast bei durchschnittlich 1,32 log_{10} Kopien; alle 242 Patienten wiesen zu Baseline eine Viruslast ≤100.000 Kopien/mL auf (Tabelle 4-335). 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 4-336). 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 4-337). Zwölf (5,0%) Patienten haben die Studie vorzeitig abgebrochen.

Die antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) waren im Mittel 55 Jahre und alle Patienten waren männlich (siehe Tabelle 4-332). 50,0% der Patienten war schwarz bzw. afrikanischer und 33,3% waren kaukasischer Abstammung (siehe Tabelle 4-333). 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 4-335). 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 und 499 Zellen/µL auf. Zwei (33,3%) Patienten hatten zu Baseline eine CD4-Zellzahl ≥500 Zellen/µL (siehe Tabelle 4-336). 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 4-337). 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 4-339: 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 nicht-vergleichende 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 (virologisches Ansprechen) – 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 4-340: Operationalisierung von Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
G292-0106	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 • 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
G292-0112	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 • 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

Studie	Operationalisierung
	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	

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 das Analysefenster zu Woche 96 in der Studie G292-0112 als Zeitraum von Tag 630 bis inklusive Tag 713 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 4-341: Ergebnisse für Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen [Snapshot]; <50 Kopien/mL) aus weitere Untersuchungen mit dem zbAM (FAS-Population)

Zeitpunkt Studie	**FTC/TAF**	
	N	**n (%)**
In Kombination mit EVG/co		
Woche 48		
G292-0106	50	46 (92,0)

Zeitpunkt Studie	**FTC/TAF**	
	N	**n (%)**
Woche 96		
G292-0112		
Kohorte 1	242	214 (88,4)
Kohorte 2	6	6 (100)

/co=Geboostert mit 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 46 (92,0%) Patienten zu Woche 48 unter FTC/TAF in Kombination mit EVG/co eine Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL.

In der Studie G292-0112 lag das virologische Ansprechen bei antiretroviral vorbehandelten Patienten (Kohorte 1) zu Woche 96 bei 88,4% (214 Patienten). Bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) lag das virologische Ansprechen zu Woche 96 bei 100% (sechs Patienten).

4.3.2.3.3.2 Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) – 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 4-342: Operationalisierung von Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl) – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
G292-0106	Mittlere Veränderung CD4-Zellzahl ab Baseline
G292-0112	Mittlere Veränderung CD4-Zellzahl ab Baseline

CD4=Cluster of Differentiation 4

Der Endpunkt ist operationalisiert als mittlere Veränderung CD4-Zellzahl ab Baseline.

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 4-343: Ergebnisse für Veränderung CD4-Zellzahl aus weitere Untersuchungen mit dem zbAM (FAS-Population)

Studie	**FTC/TAF**	
	N	**MW (SD)**
In Kombination mit EVG/co		
LOCF-Imputation		
G292-0112		
Kohorte 1		
Baseline	242	664 (286,4)
Veränderung bis Woche 96	242	10 (174,9)
Kohorte 2		
Baseline	6	412 (244,0)
Veränderung bis Woche 96	6	87 (183,2)
Observed-Auswertung		
G292-0106		
Baseline	50	471 (212,2)
Veränderung bis Woche 48	47	224 (170,3)
G292-0112		
Kohorte 1		
Baseline	242	664 (286,4)
Veränderung bis Woche 96	216	12 (174,0)

Studie	FTC/TAF	
	N	MW (SD)
Kohorte 2		
Baseline	6	412 (244,0)
Veränderung bis Woche 96	6	87 (183,2)

/co=Geboostert mit Cobicistat, EVG=Elvitegravir, F=Emtricitabin, LOCF=Last Observation Carried Forward, 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 (Observed-Auswertung) bis Woche 48 um 224 Zellen/µL (Standardabweichung [SD]: 170,3) an.

In Studie G292-0112 stieg die CD4-Zellzahl bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten (Kohorte 1) bis Woche 96 marginal um zehn (SD: 174,9) bzw. zwölf Zellen/µL (SD: 174,0) gemäß LOCF- bzw. Observed-Auswertung an. Bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten stieg die CD4-Zellzahl bis Woche 96 sowohl in der LOCF- als auch in der Observed-Auswertung um 87 Zellen/µL (SD: 183,2) an.

Diese Daten zeigen somit die gute immunologische Wirksamkeit von FTC/TAF in Kombination mit EVG/co 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 4-344: 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) • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) • Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Studie	Operationalisierung
	• Augenerkrankungen (SOC) • Knochenfrakturen (SMQ) • Osteoporose (PT) • Osteopenie (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) • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) • Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) o Insbesondere Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT) • Augenerkrankungen (SOC) • Knochenfrakturen (SMQ) • Osteoporose (PT) • Osteopenie (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 als relevant eingeschätzt wurden, dargestellt. Allerdings wurde sich hier auf die mittels MedDRA-Kodierung erfassten Ereignisse beschränkt:

- 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)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
  - Insbesondere Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)
- Knochenfrakturen (SMQ)
- Osteoporose (PT)
- Osteopenie (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 4-345: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zbAM (Safety-Population)

Endpunkt Studie	**FTC/TAF**	
	N	**n (%)**
In Kombination mit EVG/co		
Mortalität		
G292-0106	50	0
G292-0112		
Kohorte 1	242	1 (0,4)
Kohorte 2	6	0
Gesamtrate UE		
G292-0106	50	42 (84,0)
G292-0112		
Kohorte 1	242	228 (94,2)
Kohorte 2	6	6 (100)
SUE		
G292-0106	50	6 (12,0)
G292-0112		
Kohorte 1	242	40 (16,5)
Kohorte 2	6	1 (16,7)
UE Grad 3-4		
G292-0106	50	6 (12,0)
G292-0112		
Kohorte 1	242	36 (14,9)
Kohorte 2	6	1 (16,7)
Therapieabbrüche aufgrund UE		
G292-0106	50	0
G292-0112		
Kohorte 1	242	12 (5,0)
Kohorte 2	6	0
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)		
G292-0106	50	17 (34,0)
G292-0112		
Kohorte 1	242	74 (30,6)
Kohorte 2	6	2 (33,3)

Endpunkt Studie	**FTC/TAF**	
	N	**n (%)**
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)		
G292-0106	50	6 (12,0)
G292-0112		
Kohorte 1	242	34 (14,0)
Kohorte 2	6	1 (16,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)		
G292-0106	50	15 (30,0)
G292-0112		
Kohorte 1	242	61 (25,2)
Kohorte 2	6	2 (33,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)		
G292-0106	50	27 (54,0)
G292-0112		
Kohorte 1	242	101 (41,7)
Kohorte 2	6	3 (50,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)		
G292-0106	50	2 (4,0)
G292-0112		
Kohorte 1	242	44 (18,2)
Kohorte 2	6	1 (16,7)
Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)		
G292-0106	50	k.A.
G292-0112		
Kohorte 1	242	5 (2,1)
Kohorte 2	6	0
Augenerkrankungen (SOC)		
G292-0106	50	4 (8,0)
G292-0112		
Kohorte 1	242	34 (14,0)
Kohorte 2	6	0
Knochenfrakturen (SMQ)		
G292-0106	50	2 (4,0)
G292-0112		
Kohorte 1	242	4 (1,7)
Kohorte 2	6	0

Endpunkt Studie	**FTC/TAF**	
	N	**n (%)**
Osteoporose (PT)		
G292-0106	50	0
G292-0112		
Kohorte 1	242	12 (5,0)
Kohorte 2	6	1 (16,7)
Osteopenie (PT)		
G292-0106	50	0
G292-0112		
Kohorte 1	242	23 (9,5)
Kohorte 2	6	0
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)		
G292-0106	50	0
G292-0112		
Kohorte 1	242	1 (0,4)
Kohorte 2	6	0

/co=Geboostert mit Cobicistat, AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, EMA=European Medicines Agency, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, 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=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TAF=Tenofoviralafenamid; UE=Unerwünschtes Ereignis

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 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. Osteoporosen (PT) oder Osteopenien (PT) traten nicht auf. Es gab keinen Patienten mit einem AIDS-definierenden Ereignis (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie).

Studie G292-0112

In der Studie G292-0112 trat bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten (Kohorte 1) bis Woche 96 ein Todesfall unter den behandelten Patienten auf. Insgesamt traten bei 94,2% der Patienten unerwünschte Ereignisse jeglicher Art auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 40 (16,5%) Patienten auf. Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 zeigten sich bei 36 (14,9%) Patienten. Außerdem brachen zwölf (5,0%) Patienten die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse vorzeitig ab.

30,6% der Patienten wiesen mindestens eine Erkrankung des Nervensystems (SOC) auf. Psychiatrische Erkrankungen (SOC) zeigten sich bei 34 (14,0%) Patienten. Außerdem hatten 61 (25,2%) Patienten mindestens eine Erkrankung der Haut und des Unterzellgewebes (SOC). Bei 101 (41,7%) Patienten traten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf. 44 (18,2%) Patienten hatte mindestens eine Erkrankung der Nieren und Harnwege (SOC). Bei fünf (2,1%) Patienten traten Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) auf. Bei 34 (14,0%) Patienten zeigten sich Augenerkrankungen (SOC). Bei vier (1,7%) Patienten traten Knochenfrakturen (SMQ) auf. Bei zwölf (2,0%) Patienten trat mindestens eine Osteoporose (PT) auf. 23 (9,5%) Patienten wiesen außerdem mindestens eine Osteopenie (PT) auf. Es gab einen Patienten (0,4%) mit einem AIDS-definierenden Ereignis (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie).

Unter den antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) traten bis Woche 96 keine Todesfälle auf. Insgesamt traten bei allen sechs Patienten unerwünschte Ereignisse jeglicher Art auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 traten jeweils bei einem Patienten auf. Außerdem brach kein Patient die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse vorzeitig ab.

Zwei Patienten (33,3%) wiesen mindestens eine Erkrankung des Nervensystems (SOC) auf. Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes (SOC) traten bei zwei Patienten (33,3%) auf. Bei drei (50,0%) Patienten traten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf. Jeweils ein Patient (16,7%) hatte Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), Psychiatrische Erkrankungen (SOC) bzw. Osteoporose (PT). Augenerkrankungen (SOC), Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT), Knochenfrakturen (SMQ) oder eine Osteopenie (PT) traten nicht auf. Es gab keinen Patienten mit einem AIDS-definierenden Ereignis (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie).

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 Untersuchungen von FTC/TAF, jeweils fixkombiniert mit EVG/co, wurden zwei nicht-vergleichende und offene Studien (G292-0106 und G292-0112) dargestellt. Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden untersucht:

- Wirksamkeit
  - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung 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)
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
  - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
    - Insbesondere Nierenversagen und –funktionseinschränkungen (HLT)
  - Augenerkrankungen (SOC)
  - Knochenfrakturen (SMQ)
  - Osteoporose (PT)
  - Osteopenie (PT)
  - Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

In der Studie G292-0106 erreichten 46 (92,0%) Patienten zu Woche 48 ein **virologisches Ansprechen** unter FTC/TAF.

In der Studie G292-0112 lag das virologische Ansprechen bei antiretroviral vorbehandelten Patienten (Kohorte 1) zu Woche 96 bei 88,4% (214 Patienten). Bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) lag das virologische Ansprechen zu Woche 96 bei 100% (sechs Patienten).

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)

Bei antiretroviral nicht-vorbehandelten jugendlichen Patienten der Studie G292-0106 stieg die CD4-Zellzahl bis Woche 48 um 224 Zellen/µL (Standardabweichung [SD]: 170,3) an.

In Studie G292-0112 stieg die CD4-Zellzahl bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten (Kohorte 1) bis Woche 96 marginal um zehn (SD: 174,9) bzw. zwölf Zellen/µL (SD: 174,0) gemäß LOCF- bzw. Observed-Auswertung an. Bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten stieg die CD4-Zellzahl bis Woche 96 sowohl in der LOCF- als auch in der Observed-Auswertung um 87 Zellen/µL (SD: 183,2) an.

Diese Daten zeigen somit die gute immunologische Wirksamkeit von FTC/TAF in Kombination mit EVG/co 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 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. Osteoporosen (PT) oder Osteopenien (PT) traten nicht auf. Es gab keinen Patienten mit einem AIDS-definierenden Ereignis (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie).

In der Studie G292-0112 trat bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten (Kohorte 1) bis Woche 96 ein Todesfall unter den behandelten Patienten auf. Insgesamt traten bei 94,2% der Patienten unerwünschte Ereignisse jeglicher Art auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 40 (16,5%) Patienten auf. Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 zeigten

sich bei 36 (14,9%) Patienten. Außerdem brachen zwölf (5,0%) Patienten die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse vorzeitig ab.

30,6% der Patienten wiesen mindestens eine Erkrankung des Nervensystems (SOC) auf. Psychiatrische Erkrankungen (SOC) zeigten sich bei 34 (14,0%) Patienten. Außerdem hatten 61 (25,2%) Patienten mindestens eine Erkrankung der Haut und des Unterzellgewebes (SOC). Bei 101 (41,7%) Patienten traten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf. 44 (18,2%) Patienten hatte mindestens eine Erkrankung der Nieren und Harnwege (SOC). Bei fünf (2,1%) Patienten traten Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) auf. Bei 34 (14,0%) Patienten zeigten sich Augenerkrankungen (SOC). Bei vier (1,7%) Patienten traten Knochenfrakturen (SMQ) auf. Bei zwölf (2,0%) Patienten trat mindestens eine Osteoporose (PT) auf. 23 (9,5%) Patienten wiesen außerdem mindestens eine Osteopenie (PT) auf. Es gab einen Patienten (0,4%) mit einem AIDS-definierenden Ereignis (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie).

Unter den antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) traten bis Woche 96 keine Todesfälle auf. Insgesamt traten bei allen sechs Patienten unerwünschte Ereignisse jeglicher Art auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 traten jeweils bei einem Patienten auf. Außerdem brach kein Patient die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse vorzeitig ab.

Zwei Patienten (33,3%) wiesen mindestens eine Erkrankung des Nervensystems (SOC) auf. Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes (SOC) traten bei zwei Patienten (33,3%) auf. Bei drei (50,0%) Patienten traten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf. Jeweils ein Patient (16,7%) hatte Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), Psychiatrische Erkrankungen (SOC) bzw. Osteoporose (PT). Augenerkrankungen (SOC), Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT), Knochenfrakturen (SMQ) oder eine Osteopenie (PT) traten nicht auf. Es gab keinen Patienten mit einem AIDS-definierenden Ereignis (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie).

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 oder nur eingeschränkt zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden:

- G299-0102: In der Phase II-Studie G299-0102 wurden antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten auf eine Behandlung mit DRV/COBI/FTC/TAF oder DRV+COBI+FTC/TDF randomisiert. Zwar ist die Studie G299-0102 aufgrund der Wirkstoffgleichheit des Kombinationspartners methodisch grundsätzlich für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von FTC/TAF im Vergleich zur zVT, hier FTC/TDF, geeignet, sie wurde jedoch nicht in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossen, da die vom G-BA festgelegte zVT (FTC/TDF in Kombination mit EFV, RPV, DTG) dahingehend nicht umgesetzt ist, dass mit DRV/co kein dritter Partner eingesetzt wurde, der einen Vergleich gemäß der vom G-BA festgelegten zVT erlaubt. Dennoch wurde die Studie aufgrund ihrer grundsätzlichen Relevanz für die Bewertung des zbAM dargestellt und zudem genutzt, um den Einfluss des dritten Partners auf mögliche Behandlungsunterschiede zwischen FTC/TAF und FTC/TDF zu untersuchen.
- G292-0106: In Studie G292-0106 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von FTC/TAF in Kombination mit EVG/co bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Adoleszenten zwischen zwölf und 18 Jahren (Kohorte 1) und virologisch supprimierten Kinder zwischen sechs und zwölf Jahren (Kohorte 2 – Daten liegen noch nicht vor) untersucht. Die Studie G292-0106 ist eine einarmige, offene Studie, die unabhängig von ihrer methodisch fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz ein günstiges Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von FTC/TAF in Kombination mit EVG/co in einer wichtigen Teilpopulation zeigt, das zu einer Zulassung durch die EMA geführt hat. Die Studie G292-0106 wurde aufgrund ihrer Relevanz hier präsentiert.
- G292-0112: In Studie G292-0112 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von FTC/TAF in Kombination mit EVG/co bei antiretroviral nicht-vorbehandelten (Kohorte 2) sowie vorbehandelten (Kohorte 1) erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion und einer leichten bis moderaten Nierenfunktionseinschränkung (stabile $eGFR_{CG}$ zwischen 30 und 69 mL/min) untersucht. Die Studie G292-0112 ist eine einarmige, offene Studie, die unabhängig von ihrer methodisch fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz, das günstige Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von FTC/TAF in Kombination mit EVG/co in einer wichtigen Teilpopulation zeigt, das zu einer Zulassung durch die europäische Zulassungsbehörde geführt hat. Die Studie G292-0112 wurde aufgrund ihrer Relevanz hier präsentiert.

Da diese Studien 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 Literatur- und Studienregistersuche bestätigt (siehe Abschnitte 4.2.3.2, 4.2.3.3, Anhang 4-A und Anhang 4-B). Außerdem sind alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte valide und patientenrelevante Endpunkte. 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 FTC/TAF gegenüber der zVT FTC/TDF (jeweils in Kombination mit EVG/co) bei **antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen** Patienten wurde eine Meta-Analyse durchgeführt. Dazu wurden drei RCT mit dem zbAM eingeschlossen. Alle Studien entsprechen aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten Designs der Evidenzstufe Ib. Die Studien wurden von Gilead Sciences durchgeführt. Somit lagen die vollständigen Studiendaten vor, was eine Meta-Analyse sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Subgruppen erlaubte. Zu Woche 48 konnten Ergebnisse aus drei Studien (G292-0102, G292-0104 und G292-0111) und zu Woche 96 aus zwei Studien zum zbAM (G292-0104 und G292-0111) berücksichtigt werden. Zwischen den Studien besteht eine sehr hohe Homogenität hinsichtlich Design und Patientenpopulation (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Alle Studien wurden in einem doppelblinden Design durchgeführt und weisen jeweils eine hohe Ergebnissicherheit auf.

Insgesamt können aus der Meta-Analyse, in dem drei 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 [virologisches Ansprechen], Immunologische Wirksamkeit [Veränderung CD4-Zellzahl], Gesundheitsbezogene Lebensqualität [EQ-5D-3L], 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 Meta-Analysen auf Basis der Gesamtpopulation durchgeführt wurden, sondern für jeden Endpunkt, sofern sinnvoll, Subgruppenanalysen vorgelegt wurden. Zwar lag für manche Unterendpunkte ein erhöhter Nichtberücksichtigungsanteil in der Analyse vor. Dies jedoch nur in vereinzelten Analysen bzw. für einzelne Zeitpunkte. Da außerdem die Studienabbrecher detailliert beschrieben wurden, wird das Verzerrungspotenzial deswegen nicht heraufgestuft.

Sollte ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zu lediglich einem Zeitpunkt vorliegen, wird die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt entsprechend heruntergestuft.

Die Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089, die für direkte Vergleiche mit der zVT bei **antiretroviral vorbehandelten erwachsenen** Patienten herangezogen wurden, sind RCT und entsprechen demnach der Evidenzstufe Ib. Zur Beantwortung der Fragestellung des Nutzens und Zusatznutzens von FTC/TAF im Vergleich zu der zVT, hier der Verbleib auf FTC/TDF, jeweils in Kombination mit EVG/co bzw. unterschiedlichen dritten Partnern, wurde das STB-Stratum der Studie G292-0109 mit der Studie G311-1089 meta-analysiert. Bei Vorliegen von zwei Studien dieser Evidenzstufe, die auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweisen, sind grundsätzlich Belege für einen Zusatznutzen ableitbar. Die Studien wurden von Gilead Sciences durchgeführt. Somit lagen die vollständigen Studiendaten vor, was eine Meta-Analyse sowohl für die Gesamtpopulation als auch für

Subgruppen erlaubte. Hinsichtlich der Virologischen Wirksamkeit wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der hohen Objektivität des Endpunktes als niedrig bewertet. Hier sind somit Belege auf einen Zusatznutzen ableitbar. Die Veränderung CD4-Zellzahl, ebenfalls ein objektiv messbarer Endpunkt, wurde auch als niedrig verzerrt eingestuft, wodurch Belege auf einen Zusatznutzen ableitbar sind. In Studie G292-0109 wurde das Verzerrungspotenzial der patientenberichteten Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D-3L, SF-36) und der Unerwünschten Ereignisse aufgrund des offenen Designs der Studie G292-0109 (STB-Stratum) als hoch bewertet. Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D-3L, SF-36) und der Unerwünschten Ereignissen der Studie G311-1089 wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund des doppelblinden Designs der Studie als niedrig bewertet. Die Ergebnisse der Meta-Analyse werden jedoch ungeachtet der fehlenden Verblindung in Studie G292-0109 als hoch aussagekräftig bewertet. Zwar lag für manche Unterendpunkte ein erhöhter Nichtberücksichtigungsanteil in der Analyse vor. Dies jedoch nur in vereinzelten Analysen. Da außerdem die Studienabbrecher detailliert beschrieben wurden, wird das Verzerrungspotenzial deswegen nicht heraufgestuft. Entsprechend sind hier auf Endpunktebene Belege auf einen Zusatznutzen ableitbar. Dies auch vor dem Hintergrund, dass hier nicht nur Meta-Analysen auf Basis der Gesamtpopulation durchgeführt wurden, sondern für jeden Endpunkt, sofern sinnvoll, Subgruppenanalysen vorgelegt wurden.

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 FTC/TAF im Vergleich zur zVT; die Fragestellung wurde für die folgenden Populationen getrennt formuliert:

- **Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene**
- **Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene**

Für die Population der jugendlichen 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 FTC/TAF in dieser Altersgruppe, ist jedoch trotz ihrer klinischen Bedeutung aufgrund ihres Designs nicht nutzenbewertungsrelevant. Da somit keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zu dieser Population vorliegen, wurde die Fragestellung in der vorliegenden Nutzenbewertung auf erwachsene Patienten beschränkt. Dessen ungeachtet ist festzuhalten, dass FTC/TAF bei Jugendlichen eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit aufweist– damit stellt 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 FTC/TAF im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT FTC/TDF bewertet. Der Festlegung des G-BA wird dabei grundsätzlich gefolgt, zusätzlich zu den vom G-BA festgelegten Kombinationspartnern EFV, RPV oder DTG wurde im hier vorgelegten Dossier auch der Kombinationspartner EVG/co berücksichtigt (Begründung siehe 4.3.1.2.1). Dass eine Bewertung des Behandlungsunterschieds zwischen FTC/TAF und FTC/TDF unabhängig vom dritten Partner durchgeführt werden kann, bestätigt der Interaktionstest hinsichtlich des dritten Partners (EVG/co und DRV/co), der für einige Endpunkte durchgeführt wurde. Zwar zeigte sich beim virologischen Ansprechen ein signifikanter p-Wert zum Interaktionstest ($p<0,20$), jedoch ist der Behandlungsunterschied in beiden Subgruppen (EVG/co bzw. DRV/co als dritter Partner) nicht signifikant; zudem ist hier zu berücksichtigen, dass die virologische Ansprechrate unter DRV/co-haltigen Regimen primär durch frühe, nicht-nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche (Hauptgrund: Lots-to-follow-up) beeinflusst wurde. Hinsichtlich der weiteren Endpunkte (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) und Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte [Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose]) zeigte sich keine signifikante Effektmodifikation.

Es wurde ein direkter Vergleich mit drei RCT zum zbAM durchgeführt.

In die Untersuchung der Fragestellung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte eingeschlossen:

- Wirksamkeit
  - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L
- 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)
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
  - Nierenerkrankungen
    - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
      - Insbesondere Nierenversagen und –funktionseinschränkungen (HLT)
    - Nierenfunktionsstörungen
    - Strukturelle Nierenschädigungen
  - Augenerkrankungen (SOC)
  - Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen
    - Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)
    - Osteoporose (PT)
    - Osteopenie (PT)
    - Veränderungen der Knochendichte in der Hüfte und der Wirbelsäule
  - Ergänzend dargestellt, aber nicht in der Nutzenableitung berücksichtigt: Health Utilization Assessment: Hospitalisierungen, Ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems bzw. Ungeplante Besuche beim Spezialisten
  - Ergänzend dargestellt, aber nicht in der Nutzenableitung berücksichtigt: 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 (z. B. zu Woche 48 statistisch signifikanter Unterschied, zu Woche 96 jedoch nicht), 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 für Effektmodifikation als fazitrelevant erachtet.

Grundsätzlich kommt der Langzeit-Wirksamkeit und -verträglichkeit bei der lebenslangen Therapie einer chronischen Erkrankung 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 [29-32]. Vor diesem Hintergrund ist dem virologischen Ansprechen zu Woche 48 eine ebenso große Bedeutung zuzumessen wie dem virologischen 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 Ereignissen durch Immundefizienz 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 Ereignisse liegen. Als wichtigster Immunmarker stellte die CD4-Zellzahl über lange Zeit den primären Empfehlungsmarker für den Beginn einer antiretroviralen Therapie dar, allerdings zeigte die im letzten Jahr veröffentlichte 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 auf [37] und belegt damit, dass die raschere Rekonstitution des Immunsystems direkt patientenrelevant ist – und zwar unabhängig von der CD4-Zellzahl zu Baseline. Entsprechend wird in allen relevanten Leitlinien – so auch der Deutsch-Österreichischen Leitlinie – aufgrund der klinischen Vorteile sowie vor dem Hintergrund des „Treatment as Prevention"-Ansatzes mittlerweile ein Therapiebeginn unabhängig von der CD4-Zellzahl empfohlen.

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 [171]. Da unerwünschte Ereignisse allgemein häufig zu Beginn der antiretroviralen Therapie auftreten, umfasst der entscheidende Zeitraum die ersten 48 Wochen, denn der größte Teil der Umstellungen einer Initialtherapie ist nebenwirkungsbedingt und 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, hoch problematisch.

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 FTC/TAF vs. FTC/TDF in Kombination mit EVG/co auf Endpunktebene

Im Folgenden werden die Ergebnisse auf Endpunktebene und die als fazitrelevant eingestuften Hinweise bzw. Belege auf Effektmodifikation zunächst dargestellt (Tabelle 4-346) und dann beschrieben.

Tabelle 4-346: Ausmaß des Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber FTC/TDF jeweils in Kombination mit EVG/co 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:	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**
	POR: 0,67 [0,12; 3,88], p=0,6567 **Woche 96** <u>Gesamtpopulation:</u> POR: 0,67 [0,12; 3,88], p=0,6567	
Morbidität		
Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)	**Woche 48** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 1,25 [0,91; 1,73], p=0,1661 *Interaktionstest: p=0,0346* ≤100.000 Kopien/mL: OR: 1,57 [1,06; 2,32], p=0,0228 >100.000 Kopien/mL: OR: 0,74 [0,41; 1,32], p=0,3075 **Woche 96** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 1,12 [0,85; 1,47], p=0,4191	Endpunktkategorie: schwere/ schwerwiegende Symptome/ Nebenwirkungen <u>≤100.000 Kopien/mL</u> Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)	**Woche 48**[a] <u>Gesamtpopulation (LOCF):</u> MD: 21,37 [3,75; 38,99], p=0,0175 SMD: 0,12 [0,01; 0,23] **Woche 96** <u>Gesamtpopulation (LOCF):</u> MD: 16,06 [-2,34; 34,46], p=0,0872	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EQ-5D-3L		
Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung)	**Woche 48** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 1,09 [0,86; 1,38], p=0,4863 **Woche 96** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 1,14 [0,90; 1,46], p=0,2837	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score	**Woche 48** <u>Gesamtpopulation:</u>	

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**
(Verschlechterung)	OR: 1,04 [0,81; 1,34], p=0,7740 **Woche 96** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 1,27 [0,97; 1,67], p=0,0872	
Veränderung EQ VAS	**Woche 48** <u>Gesamtpopulation:</u> MD: 0,89 [-0,60; 2,39], p=0,2422 **Woche 96** <u>Gesamtpopulation:</u> MD: 1,35 [-0,24; 2,94], p=0,0965	
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate UE	**Woche 48** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 0,96 [0,71; 1,31], p=0,7963 **Woche 96** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 0,73 [0,49; 1,10], p=0,1295 *Interaktionstest: p=0,0790* Kaukasisch: OR: 0,50 [0,27; 0,91], p=0,0233 Nicht-kaukasisch: OR: 1,04 [0,60; 1,81], p=0,8974	Endpunktkategorie: nicht-schwere/ nicht-schwerwiegende Symptome/ Nebenwirkungen <u>Kaukasisch</u> Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
SUE	**Woche 48** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 1,24 [0,87; 1,75], p=0,2301 **Woche 96** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 1,13 [0,83; 1,53], p=0,4340	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
UE Grad 3-4	**Woche 48** <u>Gesamtpopulation:</u> Aufgrund von signifikanter und unerklärter Heterogenität in der Meta-Analyse kann der Effektschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung	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**
	herangezogen werden. **Woche 96** <u>Gesamtpopulation:</u> Aufgrund von signifikanter und unerklärter Heterogenität in der Meta-Analyse kann der Effektschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden.	
Therapieabbrüche aufgrund UE	**Woche 48** <u>Gesamtpopulation:</u> POR: 0,83 [0,38; 1,84], p=0,6474 **Woche 96** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 0,50 [0,23; 1,07], p=0,0723 *Interaktionstest: p=0,1851* <200 Zellen/µL: OR: 1,53 [0,24; 9,59], p=0,6481 ≥200 Zellen/µL: OR: 0,39 [0,16; 0,94], p=0,0354	Endpunktkategorie: schwere/ schwerwiegende Symptome/ Nebenwirkungen <u>≥200 Zellen/µL</u> Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	**Woche 48** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 1,12 [0,90; 1,38], p=0,3145 **Woche 96** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 1,04 [0,85; 1,29], p=0,6886	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	**Woche 48** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 0,92 [0,73; 1,15], p=0,4571 **Woche 96** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 0,91 [0,73; 1,12], p=0,3641	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	**Woche 48** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 1,01 [0,81; 1,25], p=0,9500	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**
		Woche 96 <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 1,02 [0,83; 1,27], p=0,8240	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)		**Woche 48** <u>Gesamtpopulation:</u> Aufgrund von signifikanter und unerklärter Heterogenität in der Meta-Analyse kann der Gesamtschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden. **Woche 96** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 0,96 [0,79; 1,16], p=0,6508	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Nierenerkrankungen	Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	**Woche 48**[a] <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 0,66 [0,44; 1,00], p=0,0523 *Interaktionstest: p=0,0411* <50 Jahre: OR: 0,80 [0,53; 1,20], p=0,2768 ≥50 Jahre: OR: 0,20 [0,06; 0,71], p=0,0124 **Woche 96** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 0,67 [0,48; 0,94], p=0,0207 *Interaktionstest: p=0,1064* <50 Jahre: OR: 0,77 [0,53; 1,10], p=0,1469 ≥50 Jahre: OR: 0,33 [0,12; 0,86], p=0,0239	Endpunktkategorie: schwere/ schwerwiegende Symptome/ Nebenwirkungen <u>≥50 Jahre</u> Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg <u><50 Jahre</u> Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt <u>Kaukasisch</u> Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg <u>Nicht-kaukasisch</u> Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
	Nierenversagen und –funktions-störungen (HLT)	**Woche 48** <u>Gesamtpopulation:</u> POR: 0,30 [0,08; 1,12], p=0,0740 **Woche 96** <u>Gesamtpopulation:</u> POR: 0,20 [0,06; 0,69], p=0,0112	

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
	Nierenfunktions-störungen	**$\underline{eGFR_{CG}}$** **Veränderung ab Baseline** ***Woche 48*** Gesamtpopulation: MD: 4,67 [3,26; 6,09], p<0,0001 ***Woche 96*** Gesamtpopulation: MD: 6,07 [3,72; 8,42], p<0,0001 *Interaktionstest: p=0,0741* Kaukasisch: MD: 7,79 [5,49; 10,10], p<0,0001 Nicht-kaukasisch: MD: 3,73 [-0,09; 7,55], p=0,0557 **Abnahme um ≥25% ab Baseline** ***Woche 48*** Gesamtpopulation: OR: 0,41 [0,32; 0,53], p<0,0001 ***Woche 96*** Gesamtpopulation: OR: 0,41 [0,32; 0,52], p<0,0001 **$\underline{eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}}$** **Veränderung ab Baseline** ***Woche 48*** Gesamtpopulation: MD: 2,94 [1,85; 4,04], p<0,0001 ***Woche 96*** Gesamtpopulation: MD: 2,98 [1,77; 4,18], p<0,0001 *Interaktionstest: p=0,0377* Kaukasisch: MD: 4,06 [2,55; 5,57], p<0,0001 Nicht-kaukasisch: MD: 1,44 [-0,52; 3,40], p=0,1500	

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
		Abnahme um ≥25% ab Baseline ***Woche 48*** Gesamtpopulation: OR: 0,47 [0,37; 0,59], p<0,0001 ***Woche 96*** Gesamtpopulation: OR: 0,49 [0,39; 0,60], p<0,0001	
	Strukturelle Nieren-schädigungen	**UACR** **Veränderung ab Baseline** ***Woche 48*** Gesamtpopulation: MD: 1,84 [-3,75; 7,44], p=0,5181 *Interaktionstest: p=0,0725* <50 Jahre: MD: -1,05 [-5,11; 3,01], p=0,6130 ≥50 Jahre: MD: -6,74 [-11,45; -2,04], p=0,0050 ***Woche 96*** Gesamtpopulation: MD: -1,56 [-8,32; 5,21], p=0,6524 **Verschlechterung (<30 auf ≥30 mg/g)** ***Woche 48*** Gesamtpopulation Aufgrund von signifikanter und unerklärter Heterogenität in der Meta-Analyse kann der Effektschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden. ***Woche 96*** Gesamtpopulation OR: 0,27 [0,11; 0,63], p=0,0023 **Verbesserung (≥30 auf <30 mg/g)** ***Woche 48*** Gesamtpopulation OR: 0,64 [0,29; 1,43], p=0,2787	

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: 0,98 [0,39; 2,50], p=0,9729 **UPCR** **Veränderung ab Baseline** ***Woche 48*** Gesamtpopulation: MD: -7,48 [-19,88; 4,91], p=0,2367 *Interaktionstest: p=0,0969* <50 Jahre: MD: -6,70 [-19,00; 5,59], p=0,2852 ≥50 Jahre: MD: -29,20 [-52,74; -5,66], p=0,0150 ***Woche 96*** Gesamtpopulation: MD: -23,60 [-39,06; -8,13], p=0,0028 **Verschlechterung (<200 auf ≥200 mg/g)** ***Woche 48*** Gesamtpopulation OR: 1,05 [0,64; 1,72], p=0,8597 ***Woche 96*** Gesamtpopulation OR: 0,51 [0,28; 0,91], p=0,0223 **Verbesserung (≥200 auf <200 mg/g)** ***Woche 48*** Gesamtpopulation OR: 0,87 [0,30; 2,51], p=0,8020 ***Woche 96*** Gesamtpopulation OR: 1,17 [0,39; 3,57], p=0,7790 **Verschlechterung (<150 auf ≥150 mg/g)** ***Woche 48*** Gesamtpopulation OR: 1,25 [0,23; 6,69], p=0,7942	

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
		Verbesserung (≥150 auf <150 mg/g) ***Woche 48*** Gesamtpopulation OR: 0,50 [0,03; 8,95], p=0,6377 **U-RBP:CR** **Veränderung ab Baseline** ***Woche 48*** Gesamtpopulation: Aufgrund von signifikanter und unerklärter Heterogenität in der Meta-Analyse kann der Effektschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden. ***Woche 96*** Gesamtpopulation: MD: -368,23 [-504,35; -232,11], p<0,0001 **U-B2M:CR** **Veränderung ab Baseline** ***Woche 48[a]*** Gesamtpopulation: MD: -652,25 [-953,80; -350,71], p<0,0001 ***Woche 96*** Gesamtpopulation: MD: -815,56 [-1.195,26; -435,87], p<0,0001	
Augenerkrankungen (SOC)		**Woche 48[a]** Gesamtpopulation: OR: 0,97 [0,67; 1,40], p=0,8653 **Woche 96** Gesamtpopulation: OR: 0,91 [0,66; 1,26], p=0,5722	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**
Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen	Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)	**Woche 48** <u>Gesamtpopulation:</u> POR: 0,65 [0,31; 1,37], p=0,2607 *Interaktionstest: p=0,0800* <50 Jahre: POR: 0,85 [0,38; 1,88], p=0,6860 ≥50 Jahre: POR: 0,12 [0,02; 0,92], p=0,0412 **Woche 96** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 0,95 [0,51; 1,77], p=0,8693	Endpunktkategorie: nicht-schwere/ nicht-schwerwiegende Symptome/ Nebenwirkungen <u>Gesamtpopulation:</u> Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
	Osteoporose (PT)	**Woche 48** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 0,88 [0,40; 1,92], p=0,7426 **Woche 96** <u>Gesamtpopulation</u>: OR: 0,73 [0,31; 1,69], p=0,4613	
	Osteopenie (PT)	**Woche 48** <u>Gesamtpopulation:</u> Aufgrund von signifikanter und unerklärter Heterogenität in der Meta-Analyse kann der Effektschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden. **Woche 96** <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 0,84 [0,55; 1,26], p=0,3953	
	Veränderungen der Knochendichte	**<u>Knochendichte in der Hüfte</u>** **Prozentuale Veränderung** ***Woche 48*** <u>Gesamtpopulation:</u> MD: 2,18 [1,89; 2,48], p<0,0001 SMD: 0,69 [0,60; 0,79] ***Woche 96*** <u>Gesamtpopulation</u> MD: 2,49 [2,11; 2,86], p<0,0001	

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
		SMD: 0,65 [0,55; 0,74] **Knochendichte-Abnahme >5%** ***Woche 48*** Gesamtpopulation: OR: 0,16 [0,11; 0,23], p<0,0001 ***Woche 96*** Gesamtpopulation: OR: 0,24 [0,17; 0,34], p<0,0001 **Veränderung des klinischen Status zu Osteopenie/ Osteoporose** ***Woche 48*** Gesamtpopulation: OR: 0,41 [0,26; 0,66], p=0,0002 ***Woche 96*** Gesamtpopulation: OR: 0,41 [0,24; 0,68], p=0,0007 **Knochendichte in der Wirbelsäule** **Prozentuale Veränderung** ***Woche 48*** Gesamtpopulation: MD: 1,65 [1,36; 1,94], p<0,0001 SMD: 0,52 [0,43; 0,62] ***Woche 96*** Gesamtpopulation MD: 1,77 [1,13; 2,40], p<0,0001 SMD: 0,46 [0,33; 0,58] **Knochendichte-Abnahme >5%** ***Woche 48*** Gesamtpopulation: OR: 0,37 [0,28; 0,48], p<0,0001 ***Woche 96*** Gesamtpopulation: OR: 0,39 [0,27; 0,56], p<0,0001 **Veränderung des klinischen Status zu**	

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
		Osteopenie/ Osteoporose ***Woche 48*** Gesamtpopulation: OR: 0,61 [0,42; 0,89], p=0,0001 ***Woche 96*** Gesamtpopulation: OR: 0,51 [0,34; 0,76], p=0,0008	

[a] unter Ausschluss der Studie G292-0102 aus der Meta-Analyse

CD4=Cluster of Differentiation 4, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (Kreatinin-Clearance), $eGFR_{CKD\ EPI\ Cr}$=Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI, EQ-5D-3L=EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen, 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 Mittwertdifferenz, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignisse, UACR=Albumin/ Kreatinin-Ratio im Urin, U-B2M:CR=Beta-2-Mikroglobulin/ Kreatinin-Ratio im Urin, UE=Unerwünschtes Ereignis, UPCR=Protein/ Kreatinin-Ratio im Urin, U-RBP:CR=Retinolbindendes Protein/ Kreatinin-Ratio im Urin, VAS=Visuelle Analogskala

Mortalität

Mortalität

Hinsichtlich der Mortalität zu Woche 48 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,67 [0,12; 3,88], p=0,6567).

Und auch zu Woche 96 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,67 [0,12; 3,88], p=0,6567).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Morbidität

Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

Es zeigte sich zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,25 [0,91; 1,73], p=0,1661). Es lag jedoch ein Beleg für Effektmodifikation durch Ausgangsviruslast vor (p=0,0346). Dabei zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 1,57 [1,06; 2,32], p=0,0228).

Zu Woche 96 besteht zwar ein numerischer aber kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,12 [0,85; 1,47], p=0,4191).

Es besteht also ein Vorteil von FTC/TAF dahingehend, dass schon nach einem Jahr der Behandlung eine signifikant höhere Ansprechrate bei Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL erreicht werden konnte als unter der zVT. Nach einem weiteren Jahr Behandlung ist dieser Vorteil in der Gesamtpopulation zwar nicht mehr statistisch signifikant aber noch numerisch.

Es kann hier ein **geringer Zusatznutzen** für die Gruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL abgeleitet werden. Da der signifikante Unterschied nur zu einem Zeitpunkt besteht, wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf einen **Hinweis** herabgestuft.

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)

Die Analyse zur Veränderung CD4-Zellzahl zeigte zu Woche 48 statistische Heterogenität in der Meta-Analyse. Diese Heterogenität konnte durch Ausschluss der Studie G292-0102 aus der Meta-Analyse gelöst werden. Subgruppenanalysen wurden sowohl unter Ein- als auch Ausschluss der Studie G292-0102 durchgeführt. Da sich unter Einschluss der Studie G292-0102 keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation mit homogenen Ergebnissen in beiden Subgruppen zeigten, werden die Analysen unter Ausschluss der Studie G292-0102 betrachtet, da sich hier homogene Ergebnisse in der Meta-Analyse der Gesamtpopulation zeigten.

Es zeigte sich mittels LOCF-Imputation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 21,37 [3,75; 38,99], p=0,0175). Gemäß SMD ist der Unterschied jedoch nicht klinisch relevant (SMD [95%-KI]: 0,12 [0,01; 0,23]).

Zu Woche 96 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 16,06 [-2,34; 34,46], p=0,0872).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EQ-5D-3L

Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung)

Es zeigte sich weder zu Woche 48 (OR [95%-KI]: 1,09 [0,86; 1,38], p=0,4863) noch zu Woche 96 (OR [95%-KI]: 1,14 [0,90; 1,46], p=0,2837) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung)

Es zeigte sich weder zu Woche 48 (OR [95%-KI]: 1,04 [0,81; 1,34], p=0,7740) noch zu Woche 96 (OR [95%-KI]: 1,27 [0,97; 1,67], p=0,0872) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Veränderung EQ VAS

Es zeigte sich weder zu Woche 48 (MD [95%-KI]: 0,89 [-0,60; 2,39], p=0,2422) noch zu Woche 96 (MD [95%-KI]: 1,35 [-0,24; 2,94], p=0,0965) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Es zeigte sich weder zu Woche 48 (OR [95%-KI]: 0,96 [0,71; 1,31], p=0,7963) noch zu Woche 96 (OR [95%-KI]: 0,73 [0,49; 1,10], p=0,1295) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es besteht jedoch zu Woche 96 ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0790). Dabei zeigt sich für kaukasische Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,50 [0,27; 0,91], p=0,0233).

Da dieser Vorteil lediglich zu einem Zeitpunkt besteht, wird ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** für kaukasische Patienten abgeleitet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es zeigte sich weder zu Woche 48 (OR [95%-KI]: 1,24 [0,87; 1,75], p=0,2301) noch zu Woche 96 (OR [95%-KI]: 1,13 [0,83; 1,53], p=0,4340) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Der Gesamtschätzer zu Woche 48 und auch 96 kann aufgrund signifikanter und nicht erklärter Heterogenität in der Meta-Analyse nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden. Hinweise oder Belege für Effektmodifikation bestehen nicht.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Es zeigte sich zu Woche 48 (POR [95%-KI]: 0,83 [0,38; 1,84], p=0,6474) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Zu Woche 96 besteht in der Gesamtpopulation ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,50 [0,23; 1,07], p=0,0723). Es liegt jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch CD4-Zellzahl (p=0,1851) vor. Dabei zeigte sich in der Gruppe der Patienten ≥200 Zellen/µL ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,39 [0,16; 0,94], p=0,0354).

Es kann hier ein **geringer Zusatznutzen** für die Gruppe der Patienten mit einer CD4-Zellzahl <200 Zellen/µL abgeleitet werden. Da der signifikante Unterschied nur zu einem Zeitpunkt besteht, wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf einen **Hinweis** herabgestuft.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Es zeigte sich weder zu Woche 48 (OR [95%-KI]: 1,12 [0,90; 1,38], p=0,3145) noch zu Woche 96 (OR [95%-KI]: 1,04 [0,85; 1,29], p=0,6886) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Es zeigte sich weder zu Woche 48 (OR [95%-KI]: 0,92 [0,73; 1,15], p=0,4571) noch zu Woche 96 (OR [95%-KI]: 0,91 [0,73; 1,12], p=0,3641) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Es zeigte sich weder zu Woche 48 (OR [95%-KI]: 1,01 [0,81; 1,25], p=0,9500) noch zu Woche 96 (OR [95%-KI]: 1,02 [0,83; 1,27], p=0,8240) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Der Gesamtschätzer zu Woche 48 kann aufgrund signifikanter und nicht erklärter Heterogenität in der Meta-Analyse nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden. Hinweise oder Belege für Effektmodifikation bestehen nicht.

Zu Woche 96 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,96 [0,79; 1,16], p=0,6508).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Nierenerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Zu Woche 48 bestand statistisch signifikante Heterogenität in der Meta-Analyse. Diese Heterogenität konnte durch Ausschluss der Studie G292-0102 aus der Meta-Analyse gelöst werden. Subgruppenanalysen wurden sowohl unter Ein- als auch Ausschluss der Studie G292-0102 durchgeführt. Da sich unter Einschluss der Studie G292-0102 keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation mit homogenen Ergebnissen in beiden Subgruppen zeigten, werden die Analysen unter Ausschluss der Studie G292-0102 betrachtet, da sich hier homogene Ergebnisse in der Meta-Analyse der Gesamtpopulation zeigten.

Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,66 [0,44; 1,00], p=0,0523). Es besteht jedoch ein Beleg für Effektmodifikation durch Alter (p=0,0411). Dabei zeigt sich in der Gruppe der Patienten ≥50 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,20 [0,06; 0,71], p=0,0124).

Zu Woche 96 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,67 [0,48; 0,94], p=0,0207). Außerdem besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,1046). Dabei zeigt sich in der Gruppe der Patienten ≥50 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,33 [0,12; 0,86], p=0,0239).

Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)

Zu Woche 48 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,30 [0,08; 1,12], p=0,0740).

Zu Woche 96 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,20 [0,06; 0,69], p=0,0112).

Nierenfunktionsstörungen

Zu Woche 48 besteht hinsichtlich der Veränderung $eGFR_{CG}$ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 4,67 [3,26; 6,09], p<0,0001).

Gestützt werden diese Ergebnisse von den Analysen zur Abnahme $eGFR_{CG}$ ≥25% (OR [95%-KI]: 0,41 [0,32; 0,53], p<0,0001), in welchen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF zeigt.

Auch zu Woche 96 besteht der statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 6,07 [3,72; 8,42], p<0,0001). Hier liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse vor (p=0,0741). Dabei zeigt sich bei kaukasischen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 7,79 [5,49; 10,10], p<0,0001).

Gestützt werden diese Ergebnisse von den Analysen zur Abnahme $eGFR_{CG}$ ≥25% (OR [95%-KI]: 0,41 [0,32; 0,52], p<0,0001), in welchen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF zeigt.

Zu Woche 48 besteht hinsichtlich der Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 2,94 [1,85; 4,04], p<0,0001).

Gestützt werden diese Ergebnisse von den Analysen zur Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25% (OR [95%-KI]: 0,47 [0,37; 0,59], p<0,0001), in welchen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF zeigt.

Auch zu Woche 96 besteht der statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 2,98 [1,77; 4,18], p<0,0001). Hier liegt ein Beleg für Effektmodifikation durch Rasse vor (p=0,0377). Dabei zeigt sich bei kaukasischen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 4,06 [2,55; 5,57], p<0,0001).

Gestützt werden diese Ergebnisse von den Analysen zur Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25% (OR [95%-KI]: 0,49 [0,39; 0,60], p<0,0001), in welchen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF zeigt.

Strukturelle Nierenschädigungen

Veränderung UACR

Es zeigte sich zu Woche 48 hinsichtlich Veränderung UACR kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 1,84 [-3,75; 7,44], p=0,5181). Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,0725). Dabei zeigt sich für Patienten ≥50 Jahre ein statistisch signifikanter Vorteil von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -6,74 [-11,45; -2,04], p=0,0050). Hinsichtlich Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,64 [0,29; 1,43], p=0,2787). Die Meta-Analyse zur Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) zeigte statistisch signifikante Heterogenität, die nicht erklärt werden konnte.

Auch zu Woche 96 besteht hinsichtlich Veränderung UACR kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -1,56 [-8,32; 5,21], p=0,6524). Hinsichtlich Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) besteht jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,27 [0,11; 0,63], p=0,0023). Hinsichtlich Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) besteht jedoch auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,98 [0,39; 2,50], p=0,9729).

Veränderung UPCR

Es zeigte sich zu Woche 48 hinsichtlich Veränderung UPCR kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -7,48 [-19,88; 4,91], p=0,2367). Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,0969). Dabei zeigt sich für Patienten ≥50 Jahre ein statistisch signifikanter Vorteil von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -29,20 [-52,74; -5,66], p=0,0150). Hinsichtlich Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) (OR [95%-KI]: 1,05 [0,64; 1,72], p=0,8597) und Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) (OR [95%-KI]: 0,87 [0,30; 2,51], p=0,8020) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Ähnliche Ergebnisse zeigt die Analyse zur G292-0102, in welcher eine andere Operationalisierung der Verschlechterung/ Verbesserung verwendet wurde.

Zu Woche 96 besteht hinsichtlich Veränderung UPCR ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -23,60 [-39,06; -8,13], p=0,0028).

Hinsichtlich Verschlechterung UPCR (von ≤200 auf >200 mg/g) besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,51 [0,28; 0,91], p=0,0223). Hinsichtlich Verbesserung UPCR (von >200 auf ≤200 mg/g) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,17 [0,39; 3,57], p=0,7790).

Veränderung U-RBP:CR

Der Gesamtschätzer zu Woche 48 kann aufgrund signifikanter und nicht erklärter Heterogenität in der Meta-Analyse nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden.

Zu Woche 96 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -368,23 [-504,35; -232,11], p<0,0001).

Veränderung U-B2M:CR

Zu Woche 48 bestand statistisch signifikante Heterogenität in der Meta-Analyse. Diese Heterogenität konnte durch Ausschluss der Studie G292-0102 aus der Meta-Analyse gelöst werden. Subgruppenanalysen wurden sowohl unter Ein- als auch Ausschluss der Studie G292-0102 durchgeführt. Da sich unter Einschluss der Studie G292-0102 keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation mit homogenen Ergebnissen in beiden Subgruppen zeigten, werden die Analysen unter Ausschluss der Studie G292-0102 betrachtet, da sich hier homogene Ergebnisse in der Meta-Analyse der Gesamtpopulation zeigten.

Sowohl zu Woche 48 (MD [95%-KI]: -652,25 [-953,80; -350,71], p<0,0001) als auch zu Woche 96 (MD [95%-KI]: -815,56 [-1.195,26; -435,87], p<0,0001) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF.

Aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils von FTC/TAF hinsichtlich Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT) bei allen Patienten und den deutlichen signifikanten Vorteilen von FTC/TAF hinsichtlich Nierenfunktionsstörungen und strukturellen Nierenschädigungen, kann hier für die Nierenerkrankungen insgesamt ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von FTC/TAF in der Gesamtpopulation abgeleitet werden. Da sich sowohl in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege als auch bei den Parametern Veränderung UACR und Veränderung UPCR Hinweise bzw. Belege auf Effektmodifikation durch Alter zeigten, wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die Subgruppen getrennt bewertet. Entsprechend wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patienten ≥50 Jahre als **Beleg** und für Patienten <50 Jahre als **Anhaltspunkt** gewertet. Es lagen außerdem für Veränderung $eGFR_{CG}$ und Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ein Hinweis bzw. Beleg für Effektmodifikation durch Rasse vor. Entsprechend wird der Zusatznutzen für kaukasische Patienten als **Beleg** und für nicht-kaukasische Patienten als **Hinweis** gewertet.

Augenerkrankungen (SOC)

Zu Woche 48 bestand statistisch signifikante Heterogenität in der Meta-Analyse. Diese Heterogenität konnte durch Ausschluss der Studie G292-0102 aus der Meta-Analyse gelöst werden. Subgruppenanalysen wurden sowohl unter Ein- als auch Ausschluss der Studie G292-0102 durchgeführt. Da sich unter Einschluss der Studie G292-0102 keine Hinweise

oder Belege auf Effektmodifikation mit homogenen Ergebnissen in beiden Subgruppen zeigten, werden die Analysen unter Ausschluss der Studie G292-0102 betrachtet, da sich hier homogene Ergebnisse in der Meta-Analyse der Gesamtpopulation zeigten.

Es zeigte sich weder zu Woche 48 (OR [95%-KI]: 0,97 [0,67; 1,40], p=0,8653) noch zu Woche 96 (OR [95%-KI]: 0,91 [0,66; 1,26], p=0,5722) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen

Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)

Zu Woche 48 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,65 [0,31; 1,37], p=0,2607). Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,0800). Dabei zeigte sich bei Patienten ≥50 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (POR [95%-KI]: 0,12 [0,02; 0,92], p=0,0412).

Zu Woche 96 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,95 [0,51; 1,77], p=0,8693).

Osteoporose (PT)

Es zeigte sich weder zu Woche 48 (OR [95%-KI]: 0,88 [0,40; 1,92], p=0,7426) noch zu Woche 96 (OR [95%-KI]: 0,73 [0,31; 1,69], p=0,4613) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Osteopenie (PT)

Der Gesamtschätzer zu Woche 48 kann aufgrund signifikanter und nicht erklärter Heterogenität in der Meta-Analyse nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden.

Zu Woche 96 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,84 [0,55; 1,26], p=0,3953).

Veränderungen der Knochendichte

Veränderungen der Knochendichte in der Hüfte

Hinsichtlich Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte zeigte sich zu Woche 48 ein statistisch signifikanter und auch deutlich klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 2,18 [1,89; 2,48], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,69 [0,60; 0,79]). Dies wird auch bestätigt durch die Analyse zur Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% (OR [95%-KI]: 0,16 [0,11; 0,23], p<0,0001). Des Weiteren bestätigt die Analyse zur Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil einer Behandlung mit FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,41 [0,26; 0,66], p=0,0002).

Zu Woche 96 bestätigen sich diese Ergebnisse vollumfänglich. So zeigte sich hinsichtlich Prozentualen Veränderung Knochendichte in der Hüfte ebenfalls ein statistisch signifikanter und auch deutlich klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 2,49 [2,11; 2,86], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,65 [0,55; 0,74]). Auch hier bestätigt die Analyse zur Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% (OR [95%-KI]: 0,24 [0,17; 0,34], p<0,0001) das Ergebnis. Auch in der Analyse zur Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) zeigt sich der statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteil einer Behandlung mit FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,41 [0,24; 0,68], p=0,0007).

Veränderungen der Knochendichte in der Wirbelsäule

Es zeigte sich zu Woche 48 hinsichtlich Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule ein statistisch signifikanter und auch deutlich klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 1,65 [1,36; 1,94], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,52 [0,43; 0,62]). Dies wird auch bestätigt von der Analyse zur Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% abnahm (OR [95%-KI]: 0,37 [0,28; 0,48], p<0,0001). Des Weiteren bestätigt die Analyse zur Verschlechterung Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil einer Behandlung mit FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,61 [0,42; 0,89], p=0,0001).

Zu Woche 96 bestätigen sich diese Ergebnisse ebenfalls vollumfänglich. So zeigte sich hinsichtlich Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule ebenfalls ein statistisch signifikanter und auch deutlich klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 1,77 [1,13; 2,40], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,46 [0,33; 0,58]). Auch hier bestätigt die Analyse zur Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5% abnahm (OR [95%-KI]: 0,39 [0,27; 0,56], p<0,0001) das Ergebnis. Auch in der Analyse zur Verschlechterung Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) zeigt sich der statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteil einer Behandlung mit FTC/TAF (OR [95%-KI]: 0,51 [0,34; 0,76], p=0,0008).

Insgesamt wird für Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen aufgrund des signifikanten Vorteils von FTC/TAF hinsichtlich der Vermeidung von Knochenfrakturen bei Patienten ≥50 Jahre und den signifikanten Vorteilen von FTC/TAF bei der Veränderung der Knochendichte ein **Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen in der Gesamtpopulation abgeleitet.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten

Das Leitlinien-definierte Ziel der antiretroviralen Therapie 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 [10]. 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 [10]. 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 [85, 172-178].

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde anhand von patientenrelevanten und validen Endpunkten gezeigt, dass FTC/TAF sowohl im Hinblick auf das wichtigste Ziel einer antiretroviralen Therapie – virologische Suppression – als auch hinsichtlich der Verträglichkeit direkte patientenrelevante Vorteile aufweist:

So zeigt FTC/TAF beim Endpunkt Virologisches Ansprechen eine statistisch signifikante Überlegenheit bei Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL und stellt damit eine bedeutsame und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung im Hinblick auf die Morbidität dar. Virologisches Ansprechen ist dabei der wichtigste Morbiditäts-Endpunkt – entsprechend patientenrelevant ist also der statistisch signifikante Vorteil von FTC/TAF gerade bei diesem Parameter. Aufgrund der mittlerweile einheitlichen Leitlinien-Empfehlung zum sofortigen Therapiebeginn und der entsprechend früher und damit bei einer virologisch gesünderen Patientenpopulation einsetzenden Initialtherapie kommt gerade der Population der Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL auch im deutschen Versorgungskontext eine große Bedeutung zu.

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. 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 [82, 179]. Der langfristige Verbleib auf einem Regime, zumal wenn es sich um die Initialtherapie handelt, ist 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 zunehmender Dauer der viralen Suppression die Wahrscheinlichkeit für einen virologischen Rebound sinkt [180]. Dabei ist bei einer chronischen Erkrankung mit lebenslanger Therapie gerade auch die Langzeit-Verträglichkeit von besonderer Bedeutung – dies insbesondere bei der HIV-Infektion, da die durch HIV verursachte chronische Inflammation, eine bedeutende Rolle in der Entstehung und

Progression nicht-AIDS-assoziierter Erkrankungen spielt, und HIV-Infizierte im Vergleich zur nicht-HIV-infizierten Gesamtpopulation ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten aufweisen. Diese sind bei HIV-Infizierten im Vergleich zu Nicht-HIV-Infizierten häufiger und treten tendenziell früher auf [95, 181].

Die ausgeprägten nebenwirkungsbedingten Vorteile von FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF zeigen sich dabei im Wesentlichen hinsichtlich Nierenerkrankungen, und gerade das renale Nebenwirkungsprofil ist bei einer antiretroviralen Therapie besonders relevant: Insbesondere die CKD ist eine der häufigsten nicht-infektiösen Erkrankungen bei HIV-Infizierten; diese ist assoziiert mit erhöhter Mortalität, kardiovaskulären Erkrankungen sowie dialysepflichtiger ESRD, und bei HIV-Infizierten zudem mit einer schnelleren Progression zu AIDS und Tod [157, 158, 182]. Erschwerend hinzu kommt nicht nur, dass auch allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD wie Bluthochdruck und Diabetes bei HIV-positiven Patienten häufiger sind [157, 158], sondern auch, dass die HIV-infizierte Population immer älter wird [183].

Die Vermeidung renaler Nebenwirkungen ist in der lebenslangen antiretroviralen Therapie also essentiell – dies insbesondere auch in der Substanzklasse der NRTI: Insgesamt erhalten etwa 90% aller antiretroviral behandelten Patienten einen NRTI-Backbone – dem gegenüber stehen gerade aus dieser Substanzklasse derzeit gerade mal zwei „State-of-the-Art“ Backbones mit Limitationen hinsichtlich der Langzeit-Sicherheit zur Verfügung, und nur der NRTI-Backbone FTC/TDF wird derzeit in allen relevanten Leitlinien primär empfohlen und dementsprechend breit eingesetzt. Der im Grunde einzige wirklich klinisch relevante, weil therapielimitierende Nachteil der Kombination liegt im renalen Sicherheitsprofil von TDF; das Risiko der Entwicklung von Nierenfunktionsstörungen und Proteinurie ist dabei assoziiert mit der Dauer der TDF-haltigen Therapie, was in Anbetracht der lebenslangen Therapie und auch hinsichtlich der großen therapeutischen Bedeutung von FTC/TDF von besonderer klinischer Relevanz ist.

Die Erfassung von Nierenfunktion und strukturellen Nierenschädigungen erfolgt über die validierten Surrogatparameter eGFR und Proteinurie – diese basieren auf plausiblen biologischen Modellen und sind klar assoziiert mit ESRD sowie kardiovaskulärer und Gesamtmortalität: Die GFR beschreibt das pro Zeiteinheit von den Glomeruli filtrierte Volumen und ist somit das wichtigste Kriterium für die Beurteilung der Nierenfunktion. Diese ist deutlich altersabhängig: Nach Erreichen des Maximalwerts von rund 125 mL/min/1,73 m^2 nimmt die Nierenfunktion ab dem 2. Lebensjahrzehnt kontinuierlich um etwa 1 mL/min/1,73 m^2 pro Jahr, und ab der 4. Lebensdekade deutlich verstärkt um etwa 8 mL/min/1,73 m^2 pro Jahr ab [62]. Jede zusätzliche Medikamenten-assoziierte Beeinträchtigung beschleunigt also den Abfall der Nierenfunktion in den kritischen Bereich – entsprechend muss jede Abnahme der Nierenfunktion als patientenrelevant erachtet werden. Der primäre Surrogatmarker für die Erfassung einer strukturellen Veränderung der Niere ist die Proteinurie, da Proteine je nach Molekulargewicht physiologisch entweder nicht glomerulär abfiltriert oder aber tubulär rückresorbiert werden. Die Art des Proteins erlaubt dabei Rückschlüsse auf Art und Lokalisation der vorliegenden Nierenschädigung: Während Albumine auf einen glomerulären Schaden hinweisen, sind niedermolekulare Proteine Marker eines tubulären Schadens. Für das renale Monitoring bei HIV-Infizierten empfiehlt die EACS

primär die Erfassung der Gesamtproteine über die UPCR [8], da diese die unter antiretroviraler Therapie (insbesondere auch TDF) relevante medikamentenassoziierte tubuläre Toxizität erfasst. Im Hinblick auf die zVT zusätzlich relevant sind die niedermolekularen Proteine B2M und RBP: Bei normaler Nierenfunktion werden beide Substanzen im proximalen Tubulus vollständig rückresorbiert; ihr Nachweis im Urin ist daher ein Marker für einen tubulären Schaden.

Vor diesem Hintergrund sind die konsistenten renalen Vorteile von FTC/TAF gegenüber der zVT FTC/TDF hochrelevant für die klinische Praxis: Diese zeigen sich deutlich in der statistisch signifikanten Überlegenheit von FTC/TAF in der SOC der Erkrankungen der Niere und der Harnwege, sowie im zusätzlich untersuchten HLT Nierenversagen und –funktionsstörungen. Hinsichtlich der Nierenfunktion ist FTC/TAF der zVT nicht nur im direkten Vergleich der mittleren Veränderung der Nierenfunktion statistisch signifikant überlegen, sondern auch im Hinblick auf die Abnahme eGFR ≥25% ($eGFR_{CG}$, bestätigt durch $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$). Konsistent mit dem zugrundeliegenden biologischen Modell (auch im Hinblick auf TDF) zeigten sich Vorteile für FTC/TAF primär bei den tubulären Parametern – dies in einer antiretroviral nicht-vorbehandelten, nierengesunden Population erwartungsgemäß hinsichtlich der mittleren Veränderung respektive der Verschlechterung. Hier war FTC/TAF sowohl bei der UPCR als auch bei den Tubulus-spezifischen Proteinen RBP und B2M bei mittlerer Veränderung und bei Verschlechterung statistisch signifikant überlegen. Bei der Betrachtung der UACR zeigten sich in Anbetracht der TDF-assoziierten primär tubulären Toxizität erwartungsgemäß weniger Unterschiede zwischen FTC/TAF und FTC/TDF, wobei sich auch bei diesem Parameter unter FTC/TAF statistisch signifikant weniger Patienten auf ≥30 mg/g verschlechterten als unter FTC/TDF. Erwartungsgemäß zeigen sich die Vorteile für FTC/TAF dabei insbesondere auch zum späteren Auswertungszeitpunkt zu Woche 96.

Zudem zeigen sich deutliche Vorteile für FTC/TAF im Vergleich zur zVT im Hinblick auf die die Knochendichte – die Knochendichte zeigt eine ausgeprägte Korrelation mit der Knochenstärke und stellt damit einen sehr guten Prädiktor für das künftige Frakturrisiko dar; das Frakturrisiko steigt dabei exponentiell mit dem Abfall der Knochendichte [81]. Auch die Betrachtung der Knochen ist im Bereich HIV besonders relevant, da der Knochenstoffwechsel sowohl von HIV als auch durch die antiretrovirale Therapie, und hier insbesondere die zVT FTC/TDF negativ beeinflusst wird: So besteht bei HIV-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auch eine erhöhte Prävalenz ossärer Komplikationen. Zum einen scheint das HI-Virus selbst den Knochenstoffwechsel zu beeinflussen und so zu einem Knochendichteverlust zu führen (mehrere Kohortenstudien fanden bei HIV-Infizierten sowohl eine pathologisch verminderte Knochendichte als auch ein erhöhtes Frakturrisiko), zum anderen führt die antiretrovirale Therapie initial zu einem substanzunabhängigen Abfall der Knochendichte, die unter der zVT FTC/TDF ausgeprägter ist als unter anderen NRTI [74]: Eine aktuelle Analyse aus der großen EuroSIDA-Kohorte zeigt eine Assoziation der aktuellen oder vergangenen Einnahme von TDF mit einer erhöhten Rate allgemeiner Frakturen und mit einer erhöhten Rate osteoporotischer Frakturen [184].

FTC/TAF war der zVT in allen untersuchten Knochendichte-Parametern in Hüfte und Wirbelsäule signifikant überlegen: Die Überlegenheit zeigte sich sowohl Prozentuale Veränderung Knochendichte (nachweislich unabhängig von der Einnahme einer Osteoporose-Medikation) als auch bei Knochendichte-Abfall >5% oder mehr. Auch bei Verschlechterung Knochendichte (Veränderung des klinisches Status sich von normal zu Osteoporose oder Osteopenie) war FTC/TAF signifikant überlegen. Klinisch zeigte sich bei den Patienten ≥50 Jahre ein Vorteil für FTC/TAF hinsichtlich der Frakturrate (HLGT&SMQ). Die Unterschiede waren im Grunde ausnahmslos auch klinisch relevant und zeigten sich zu beiden Auswertungszeitpunkten.

Auch im Hinblick auf Nebenwirkungen allgemein zeigen sich Vorteile von FTC/TAF gegenüber der zVT: So war FTC/TAF der zVT im Hinblick auf die Gesamtrate unerwünschte Ereignisse in der Subgruppe der kaukasischen Patienten und hinsichtlich Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Subgruppe der Patienten mit CD4-Zellzahl ≥200 Zellen/µL statistisch signifikant überlegen.

Ableitung eines Gesamt-Zusatznutzens

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

Gerade im Hinblick auf das wichtigste Ziel einer antiretroviralen Therapie – virologische Suppression – weist FTC/TAF direkte patientenrelevante Vorteile auf: So zeigt sich im Hinblick auf das virologische Ansprechen eine statistisch signifikante Überlegenheit, und damit eine nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung von FTC/TAF gegenüber der zVT.

Auch bei der Verträglichkeit weist FTC/TAF gegenüber der zVT signifikante Vorteile auf: Dies zeigt sich zum einen im Hinblick auf die Gesamtrate unerwünschte Ereignisse bei kaukasischen Patienten und nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl ≥200 Zellen/µL, vor allem jedoch in den Bereichen, die insbesondere auch hinsichtlich einer chronischen Infektion mit lebenslanger Therapiebedürftigkeit von großer Bedeutung für die Patienten sind: So weist FTC/TAF bei Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) signifikante Vorteile auf, die eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT darstellen; diese Vorteile zeigen sich analog in den Auswertungen zu Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT) und konsistent auch bei den weiteren erhobenen renalen Endpunkten zur Nierenfunktion und strukturellen Nierenschädigungen – die Relevanz der Vorteile zeigt sich noch deutlicher bei zusätzlicher Berücksichtigung des Gesamtkontextes bei HIV-Infizierten: HIV-Infizierte weisen im Vergleich zur nicht-HIV-infizierten Gesamtpopulation ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten auf – dies betrifft vor allem Erkrankungen der Nieren, was auf Virusreplikation in renalen Epithelzellen mit konsekutiven Nierenschäden und Nierenfunktionsstörungen zurückgeführt wird. Entsprechend sind strukturelle Nierenschädigungen bei HIV-Infizierten häufiger und Nierenfunktionsstörungen treten bei bis zu 30% der HIV-Infizierten auf. Erschwerend hinzu kommt, dass allgemeine

Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD wie Bluthochdruck und Diabetes bei HIV-positiven Patienten ebenfalls häufiger sind und die HIV-Patienten gleichzeitig immer älter werden. Da die Nierenfunktion zudem physiologisch mit zunehmenden Alter abnimmt, ist eine günstiges renales Nebenwirkungsprofil in einer älter werdenden HIV-Population mit einer per se beeinträchtigten Nierenfunktion elementar – dies vor allem auch, wenn man berücksichtigt, dass rund 75% der Patienten initial mit einer FTC/TDF-haltigen Kombination behandelt werden, und sich der deutliche Vorteil von TAF gegenüber TDF so in einer sehr großen Population breit auswirkt.

Bei Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) weist FTC/TAF in der Gruppe der ≥50-Jährigen eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT auf. Konsistent hierzu zeigen sich für FTC/TAF signifikante Vorteile hinsichtlich der Knochendichte in der Gesamtpopulation – dies sowohl in Bezug auf Prozentuale Veränderung Knochendichte, als auch hinsichtlich Knochendichte-Abnahme >5% sowie auch im Hinblick Verschlechterung Knochendichte (Veränderung des klinisches Status sich von normal zu Osteoporose oder Osteopenie). Hinsichtlich Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen weist FTC/TAF somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT auf.

Zusammengefasst weist FTC/TAF deutliche Vorteile im Hinblick auf die Wirksamkeit aber auch auf die Verträglichkeit im Vergleich zur zVT auf, die sich insbesondere beim renalen und ossären Langzeit-Sicherheitsprofil zeigen; gleichzeitig zeigen sich keine Nachteile der der Therapie. Die renalen und ossären Vorteile von FTC/TAF sind umso patientenrelevanter vor dem Hintergrund der Tatsache, dass sie im Kontext einer lebenslangen Therapie bei renal und ossär per se kompromittierten HIV-Infizierten zum Tragen kommen. Da die zVT FTC/TDF bei rund 75% aller Initialtherapie eingesetzt wird, sind die Vorteile von FTC/TAF für die große Mehrheit der HIV-Patienten von Relevanz.

Insgesamt wird für das zbAM in der Population der antiretroviral nicht-vorbehandelten Population daher ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Tabelle 4-347: Abwägung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF, jeweils in Kombination mit EVG/co bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten

Zusatznutzen durch FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF	**Geringerer Nutzen durch FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF**
Wirksamkeit	
• **Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)** ≤100.000 Kopien/mL: Hinweis auf geringen ZN	
Sicherheit	
• **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** Kaukasisch: Hinweis auf geringen ZN • **Therapieabbrüche aufgrund UE** ≥200 Zellen/µL: Hinweis auf geringen ZN • **Nierenerkrankungen** o ***Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)*** o ***Nierenfunktionsstörungen*** o ***Strukturelle Nierenschädigungen*** ≥50 Jahre: Beleg für beträchtlichen ZN <50 Jahre: Anhaltspunkt für beträchtlichen ZN Kaukasisch: Beleg für beträchtlichen ZN Nicht-kaukasisch: Hinweis auf beträchtlichen ZN • **Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen** o ***Knochenfrakturen (HLGT&SMQ bzw. SMQ), Osteoporose (PT), Osteopenie (PT)*** o ***Veränderungen der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule*** Gesamt: Beleg für beträchtlichen ZN	

FTC=Emtricitabin, HLGT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, PT=Preferred Term, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis, ZN=Zusatznutzen

ANTIRETROVIRAL VORBEHANDELTE ERWACHSENE PATIENTEN

Die zVT bei **antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten** ist eine individuelle antiretrovirale Therapie. Dazu wurden zwei RCT mit dem zbAM eingeschlossen, in der FTC/TAF jeweils direkt mit der zVT, einer individuellen antiretroviralen Therapie, bei Patienten ohne Umstellungsindikation operationalisiert als unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, verglichen wurde.

In der Fragestellung wurden folgende Endpunkte eingeschlossen:

- Wirksamkeit
  - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)
  - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung 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
  - Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
  - Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
  - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
  - Nierenerkrankungen
    - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
      - Insbesondere Nierenversagen und –funktionseinschränkungen (HLT)
    - Nierenfunktionsstörungen
    - Strukturelle Nierenschädigungen
  - Augenerkrankungen (SOC)
  - Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen
    - Knochenfrakturen (HLGT&SMQ bzw. SMQ)
    - Osteoporose (PT)
    - Osteopenie (PT)

- Veränderungen der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule

- Ergänzend dargestellt, aber nicht in der Nutzenableitung berücksichtigt: Health Utilization Assessment: Hospitalisierungen, ungeplante Arztbesuche aufgrund eines gesundheitlichen Problems bzw. ungeplante Besuche beim Spezialisten
- Ergänzend dargestellt, aber nicht in der Nutzenableitung berücksichtigt: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

Ableitung des Zusatznutzens für antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten im Vergleich FTC/TAF vs. individuelle antiretrovirale Therapie auf Endpunktebene

Im Folgenden werden die Ergebnisse auf Endpunktebene und die als fazitrelevant eingestuften Hinweise bzw. Belege auf Effektmodifikation zunächst dargestellt (Tabelle 4-348) und dann beschrieben. Als Gesamtpopulation wird die Meta-Analyse der Patienten im STB-Stratum der Studie G292-0109 mit der kompletten Studienpopulation der Studie G311-1089 bezeichnet.

Tabelle 4-348: Ausmaß des Zusatznutzens von FTC/TAF gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie, jeweils in Kombination mit einem dritten Partner, bei antiretroviral 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: 5,36 [0,51; 56,41], p=0,1620	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Morbidität		
Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)	**Woche 48** Gesamtpopulation: OR: 1,30 [0,74; 2,29], p=0,3653	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)	**Woche 48[a]** Gesamtpopulation (LOCF): MD: -6,71 [-26,64; 13,21], p=0,5092	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EQ-5D-3L		
Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung)	**Woche 48** Gesamtpopulation: OR: 1,25 [0,88; 1,79], p=0,2113	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**
Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung)	**Woche 48** Gesamtpopulation: OR: 0,92 [0,69; 1,23], p=0,5772	
Veränderung EQ VAS	**Woche 48** Gesamtpopulation: MD: -1,49 [-3,15; 0,17], p=0,0792	
SF-36		
Veränderung PCS	**Woche 48** Gesamtpopulation: MD: -0,73 [-1,55; 0,09], p=0,0820	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Veränderung MCS	**Woche 48** Gesamtpopulation: Aufgrund von signifikanter und unerklärter Heterogenität in der Meta-Analyse kann der Gesamtschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden.	
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate UE	**Woche 48** Gesamtpopulation: OR: 1,30 [0,95; 1,80], p=0,1057	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
SUE	**Woche 48** Gesamtpopulation: OR: 1,10 [0,64; 1,87], p=0,7376	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
UE Grad 3-4	**Woche 48** Gesamtpopulation: OR: 1,01 [0,55; 1,87], p=0,9661	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Therapieabbrüche aufgrund UE	**Woche 48** Gesamtpopulation: Aufgrund von signifikanter und unerklärter Heterogenität in der Meta-Analyse kann der Gesamtschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden.	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**
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)		**Woche 48** Gesamtpopulation: OR: 1,63 [1,16; 2,31], p=0,0053 *Interaktionstest: p=0,0870* PI/b-Regime: OR: 1,06 [0,59; 1,93], p=0,8407 Andere Regime: OR: 2,02 [1,32; 3,10], p=0,0013	Endpunktkategorie: nicht-schwere/ nicht-schwerwiegende Symptome/ Nebenwirkungen PI/b-Regime: Geringerer Nutzen (geringen Ausmaßes) Wahrscheinlichkeit: Hinweis Andere Regime: Geringerer Nutzen (geringen Ausmaßes) Wahrscheinlichkeit: Beleg
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)		**Woche 48** Gesamtpopulation: OR: 0,73 [0,51; 1,05], p=0,0935	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)		**Woche 48** Gesamtpopulation: OR: 0,90 [0,64; 1,25], p=0,5182	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)		**Woche 48** Gesamtpopulation: OR: 1,12 [0,83; 1,51], p=0,4540	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Nierenerkrankungen	Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	**Woche 48** Gesamtpopulation: OR: 1,09 [0,68; 1,74], p=0,7334	Endpunktkategorie: schwere/ schwerwiegende Symptome/ Nebenwirkungen Kaukasisch: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg Nicht-kaukasisch: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis PI/b-Regime: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
	Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)	**Woche 48** Gesamtpopulation: POR: 0,36 [0,06; 2,25], p=0,2721	
	Nierenfunktionsstörungen	**eGFR$_{CG}$** **Veränderung ab Baseline** ***Woche 48*** Gesamtpopulation: MD: 5,52 [3,82; 7,22], p<0,0001 **Abnahme um ≥25% ab Baseline[a]** ***Woche 48*** Gesamtpopulation: OR: 0,93 [0,39; 2,25], p=0,8798	

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
		$\underline{eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}}$ **Veränderung ab Baseline** ***Woche 48*** Gesamtpopulation: MD: 2,98 [1,76; 4,20], p<0,0001 *Interaktionstest: p=0,1623* Kaukasisch: MD: 3,69 [2,02; 5,35], p<0,0001 Nicht-kaukasisch: MD: 1,36 [-1,45; 4,17], p=0,3421 **Abnahme um ≥25% ab Baseline[a]** ***Woche 48*** Gesamtpopulation: OR: 0,71 [0,36; 1,42], p=0,3339	Andere Regime: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
	Strukturelle Nierenschädigungen	**UACR** **Veränderung ab Baseline** ***Woche 48*** Gesamtpopulation: MD: -6,58 [-14,52; 1,37], p=0,1049 *Interaktionstest: p=0,0464* PI/b-Regime: MD: 5,90 [-6,42; 18,22], p=0,3479 Andere Regime: MD: -9,96 [-19,54; -0,38], p=0,0416 **Verschlechterung (<30 auf ≥30 mg/g)** ***Woche 48*** Gesamtpopulation OR: 1,02 [0,55; 1,90], p=0,9515 **Verbesserung (≥30 auf <30 mg/g)** ***Woche 48*** Gesamtpopulation OR: 7,70 [2,91; 20,38], p<0,0001 **UPCR**	

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
		Veränderung ab Baseline ***Woche 48*** Gesamtpopulation: MD: -35,52 [-54,32; -16,72], p=0,0002 *Interaktionstest: p=0,0896* PI/b-Regime: MD: 0,00 [-38,28; 38,28], p=1,000 Andere Regime: MD: -37,39 [-57,36; -17,42], p=0,0002 **Verschlechterung (<200 auf ≥200 mg/g)** ***Woche 48*** Gesamtpopulation Aufgrund von signifikanter und unerklärter Heterogenität in der Meta-Analyse kann der Gesamtschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden. **Verbesserung (≥200 auf <200 mg/g)** ***Woche 48*** Gesamtpopulation OR: 6,49 [2,34; 18,04], p=0,0003 **U-RBP:CR** **Veränderung ab Baseline** ***Woche 48*** Gesamtpopulation: MD: -1.041,24 [-1.480,87; -601,61], p<0,0001 *Interaktionstest: p=0,0382* Kaukasisch: MD: -1.271,22 [-1.843,12; -699,32], p<0,0001 Nicht-kaukasisch: MD: -451,46 [-974,73; 71,80], p=0,0908	

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**
		U-B2M:CR **Veränderung ab Baseline** ***Woche 48*** Gesamtpopulation: MD: -1.708,80 [-2.513,57; -904,04], p<0,0001 *Interaktionstest: p=0,0025* Kaukasisch: MD: -2.330,79 [-3.300,20; -1.361,38], p<0,0001 Nicht-kaukasisch: MD: -567,85 [-1.175,36; 39,65], p=0,0669	
Augenerkrankungen (SOC)		**Woche 48** Gesamtpopulation: OR: 1,58 [0,79; 3,16], p=0,1966	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen	Knochenfrakturen	**Woche 48** Gesamtpopulation: POR: 1,73 [0,53; 5,70], p=0,3646	Endpunktkategorie: nicht-schwere/ nicht-schwerwiegende Symptome/ Nebenwirkungen Gesamtpopulation: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
	Osteoporose (PT)	**Woche 48** Gesamtpopulation: POR: 0,92 [0,36; 2,36], p=0,8665	
	Osteopenie (PT)	**Woche 48** Gesamtpopulation: OR: 0,67 [0,33; 1,37], p=0,2691	
	Veränderungen der Knochendichte	**Knochendichte in der Hüfte** **Prozentuale Veränderung (LOCF)** ***Woche 48*** Gesamtpopulation: MD: 1,23 [0,90; 1,56], p<0,0001 SMD: 0,48 [0,35; 0,60] **Knochendichte-Abnahme >5%** ***Woche 48*** Gesamtpopulation: OR: 0,89 [0,35; 2,28], p=0,8101 **Veränderung des klinischen Status**	

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
		zu Osteopenie/ Osteoporose ***Woche 48*** Gesamtpopulation: Aufgrund von signifikanter und unerklärter Heterogenität in der Meta-Analyse kann der Gesamtschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden. **Knochendichte in der Wirbelsäule** **Prozentuale Veränderung (LOCF)** ***Woche 48*** Gesamtpopulation: MD: 1,76 [1,36; 2,16], p<0,0001 SMD: 0,53 [0,41; 0,66] **Knochendichte-Abnahme >5%** ***Woche 48*** Gesamtpopulation: POR: 0,30 [0,16; 0,56], p=0,0001 **Veränderung des klinischen Status zu Osteopenie/ Osteoporose** ***Woche 48*** Gesamtpopulation: OR: 0,26 [0,10; 0,66], p=0,0046	

[a] es liegen lediglich Ergebnisse aus Studie G292-0109 vor.

CD4=Cluster of Differentiation 4, $eGFR_{CG}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (Kreatinin-Clearance), $eGFR_{CKD\ EPI\ Cr}$=Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI, EQ-5D-3L=EuroQol-5 Dimensionen-3 Level Gesundheitsfragebogen, HLT=High Level Term, KI=Konfidenzintervall, LOCF=Last Observation Carried Forward, MCS=Mentaler Summenscore, MD=Mittelwertdifferenz, OR=Odds Ratio, PCS=Körperlicher Summenscore, PI/b=Geboosterter Protease-Inhibitor, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, SOC=Systemorganklasse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UACR=Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin, U-B2M:CR=Beta-2-Mikroglobulin/ Kreatinin-Ratio im Urin, UE=Unerwünschtes Ereignis, UPCR=Protein/Kreatinin-Ratio im Urin, U-RBP:CR=Retinolbindendes Protein/ Kreatinin-Ratio im Urin, VAS=Visuelle Analogskala, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel

Mortalität

Mortalität

Hinsichtlich der Mortalität besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Morbidität

Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)

Hinsichtlich Virologisches Ansprechens zu Woche 48 zeigte sich zwar ein numerischer aber kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,30 [0,74; 2,29], p=0,3653).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)

Hinsichtlich der Veränderung CD4-Zellzahl besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -6,71 [-26,64; 13,21], p=0,5092).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EQ-5D-3L

Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung)

Hinsichtlich Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verbesserung) besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,25 [0,88; 1,79], p=0,2113).

Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung)

Hinsichtlich Responderanalyse EQ-5D-3L Index Score (Verschlechterung) besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,92 [0,69; 1,23], p=0,5772).

Veränderung EQ VAS

Hinsichtlich Veränderung EQ VAS besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -1,49 [-3,15; 0,17], p=0,0792).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

SF-36

Veränderung PCS (SF-36)

Hinsichtlich Veränderung PCS (SF-36) besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -0,73 [-1,55; 0,09], p=0,0820).

Veränderung MCS (SF-36)

Hinsichtlich Veränderung MCS (SF-36) besteht zu Woche 48 signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse, weswegen der Gesamtschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden kann.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zu Woche 48 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,30 [0,95; 1,80], p=0,1057).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,10 [0,64; 1,87], p=0,7376).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Hinsichtlich Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,01 [0,55; 1,87], p=0,9661).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Hinsichtlich Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse besteht zu Woche 48 signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse, weswegen der Gesamtschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden kann.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Zu Woche 48 besteht hinsichtlich Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 1,63 [1,16; 2,31], p=0,0053). Außerdem besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Kombinationspartner (p=0,0870). Dabei zeigte sich der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von FTC/TAF lediglich in der Subgruppe der Patienten mit einem Regime, das keinen PI/b enthielt (OR [95%-KI]: 2,02 [1,32; 3,10], p=0,0013).

Insgesamt wird dieser negative Effekt im Grunde ausschließlich durch Kopfschmerzen (PT) verursacht; die Inzidenz war mit rund 8% niedrig.

Insgesamt wird hier ein **Beleg für einen geringeren Nutzen (geringen Ausmaßes)** abgeleitet, der für Patienten mit PI/b-haltigen Regimen nur als **Hinweis** besteht.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Hinsichtlich Psychiatrische Erkrankungen (SOC) besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,73 [0,51; 1,05], p=0,0935).

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]: 0,90 [0,64; 1,25], p=0,5182).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Hinsichtlich Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,12 [0,83; 1,51], p=0,4540).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Nierenerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Hinsichtlich Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,09 [0,68; 1,74], p=0,7334).

Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)

Hinsichtlich Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT) besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,36 [0,06; 2,25], p=0,2721).

Nierenfunktionsstörungen

Hinsichtlich Veränderung $eGFR_{CG}$ bis Woche 48 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 5,52 [3,82; 7,22], p<0,0001). Der Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich Abnahme $eGFR_{CG}$ ≥25% ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,93 [0,39; 2,25], p=0,8798).

Auch hinsichtlich Veränderung $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: 2,98 [1,76; 4,20], p<0,0001). Hier besteht außerdem ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Rasse (p=0,1623). In der Gruppe der kaukasischen Patienten besteht dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 3,69 [2,02; 5,35], p<0,0001) zugunsten von FTC/TAF. Der Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich Abnahme $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ ≥25% ist nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,71 [0,36; 1,42], p=0,3339).

Strukturelle Nierenschädigungen

Veränderung UACR

Hinsichtlich Veränderung UACR bis Woche 48 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -6,58 [-14,52; 1,37], p=0,1049). Es besteht hier ein Beleg für Effektmodifikation durch Kombinationspartner (p=0,0464). Dabei zeigt sich in der Gruppe der Patienten mit Regimen, die keinen PI/b enthalten, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -9,96 [-19,54; -0,38], p=0,0416).

Die Analyse zu Verschlechterung UACR (von <30 auf ≥30 mg/g) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,02 [0,55; 1,90], p=0,9515). Allerdings zeigt die Analyse zu Verbesserung UACR (von ≥30 auf <30 mg/g) einen statistisch signifikanten Vorteil von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 7,70 [2,91; 20,38], p<0,0001).

Veränderung UPCR

Hinsichtlich Veränderung UPCR besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -35,52 [-54,32; -16,72], p=0,0002). Außerdem liegt ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Kombinationspartner vor (p=0,0896). Dabei zeigt sich in der Gruppe der Patienten unter einem Regime, das keinen PI/b enthält, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/TAF (MD [95%-KI]: -37,39 [-57,36; -17,42], p=0,0002).

Die Analyse zu Verschlechterung UPCR (von <200 auf ≥200 mg/g) zeigt signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse, weswegen der Gesamtschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden kann. Allerdings zeigt die Analyse zu Verbesserung UPCR (≥200 auf <200 mg/g) einen statistisch signifikanten Vorteil von FTC/TAF (OR [95%-KI]: 6,49 [2,34; 18,04], p=0,0003).

Veränderung U-RBP:CR

Hinsichtlich Veränderung U-RBP:CR besteht ein statistisch signifikanter Vorteil von FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF (MD [95%-KI]: -1.041,24 [-1.480,87; -601,61], p<0,0001). Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0382). In der Gruppe der kaukasischen Patienten besteht dabei ein statistisch signifikanter Unterschied

zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -1.271,22 [-1.843,12; -699,32], p<0,0001) zugunsten von FTC/TAF.

Veränderung U-B2M:CR

Hinsichtlich Veränderung U-RBP:CR besteht ein statistisch signifikanter Vorteil von FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF (MD [95%-KI]: -1.708,80 [-2.513,57; -904,04], p<0,0001). Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Rasse (p=0,0025). In der Gruppe der kaukasischen Patienten besteht dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: -2.330,79 [-3.300,20; -1.361,38], p<0,0001) zugunsten von FTC/TAF.

Es zeigen sich hinsichtlich Nierenerkrankungen Hinweise bzw. Belege für Effektmodifikation durch Rasse und Kombinationspartner. Insgesamt kann für Nierenerkrankungen ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** in der Gesamtpopulation abgeleitet werden. Für nicht-kaukasische Patienten und Patienten, deren bisheriges Regime PI/b enthielt, besteht dieser Zusatznutzen mit der Wahrscheinlichkeit eines **Hinweises**.

Augenerkrankungen (SOC)

Hinsichtlich Augenerkrankungen (SOC) besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,58 [0,79; 3,16], p=0,1966).

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen

Knochenfrakturen

Hinsichtlich Knochenfrakturen besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,73 [0,53; 5,70], p=0,3646).

Osteoporose (PT)

Hinsichtlich Osteoporose (PT) besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,92 [0,36; 2,36], p=0,8665).

Osteopenie (PT)

Hinsichtlich Osteopenie (PT) besteht zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,67 [0,33; 1,37], p=0,2691).

Veränderungen der Knochendichte

Veränderungen der Knochendichte in der Hüfte

Bis Woche 48 besteht in der Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte (MD [95%-KI]: 1,23 [0,90; 1,56], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,48 [0,35; 0,60]) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen, der zugunsten von FTC/TAF ausgeprägt ist.

In der Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Hüfte >5% bis Woche 48 (OR [95%-KI]: 0,89 [0,35; 2,28], p=0,8101) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

In der Analyse zu Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) besteht bis Woche 48 signifikante und unerklärte Heterogenität in der Meta-Analyse, weswegen der Gesamtschätzer nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden kann.

Veränderungen der Knochendichte in der Wirbelsäule

Bis Woche 48 zeigen sich in der Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule (MD [95%-KI]: 1,76 [1,36; 2,16], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,53 [0,41; 0,66]), der Analyse zu Knochendichte-Abnahme in der Wirbelsäule >5%(POR [95%-KI]: 0,30 [0,16; 0,56], p=0,0001) als auch in der Analyse zu Verschlechterung Knochendichte in der Wirbelsäule (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose) (OR [95%-KI]: 0,26 [0,10; 0,66], p=0,0046) statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungen, die zugunsten von FTC/TAF ausgeprägt sind.

Insgesamt kann hier für Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen aufgrund der deutlichen klinisch relevanten Vorteile, die sich weitgehend in den Sensitivitätsanalysen bestätigen, ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** durch FTC/TAF für die Gesamtpopulation abgeleitet werden.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten

Auch für vorbehandelte Patienten gilt weiterhin das Leitlinien-definierte Ziel der antiretroviralen Therapie, 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 [10]. 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 [10]. 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 das Erreichen der Therapieziele und den dauerhaften Therapieerfolg [85, 172-178].

Grundsätzlich muss dem virologischen Ansprechen als primärem Ziel einer antiretroviralen Therapie das größte Gewicht beigemessen werden – dies gilt insbesondere auch bei

Umstellung supprimierter, und damit virologisch erfolgreich behandelter Patienten, da der virologische Therapieerfolg auch nach Umstellung in jedem Fall sichergestellt bleiben muss. Hierzu konstatieren die EACS-Leitlinien wie folgt: „The primary concern when switching should be not to jeopardize virological suppression." und die DHHS-Leitlinien beschreiben die Sicherstellung der virologischen Suppression als Kardinalprinzip bei der Umstellung supprimierter Patienten: "The cardinal principle of regimen switching is to maintain viral suppression without jeopardizing future treatment options." In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde anhand von patientenrelevanten und validen Endpunkten gezeigt, dass FTC/TAF sowohl virologisch als auch immunologisch eine zur zVT vergleichbare Wirksamkeit aufweist.

Wie im Abschnitt zu den antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten ausführlich beschrieben, sind die Nebenwirkungen einer Therapie 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.

Unerwünschte Ereignisse treten nach Umstellung einer antiretroviralen Behandlung im Rahmen der ersten Gewöhnungsphase meist gehäuft auf; diese sind in den meisten Fällen nur transient, insgesamt mild und damit tolerabel, vor allem aber sind sie erwartbar und werden damit grundsätzlich antizipiert und dem eigentlichen Umstellungsziel schlussendlich untergeordnet. Sofern mild und nur vorübergehend auftretend, sind initiale Nebenwirkungen nach Umstellung damit als eingeschränkt patientenrelevant zu beurteilen.

Bei Studien im Vergleich zur unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie sind auch verschiedene Bias zu berücksichtigen:

- Selektions-Bias: Bei Einschluss in die Studie G292-0109 und G311-1089 waren die Patienten virologisch supprimiert und >6 Monate 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 FTC/TAF, in einer anfänglichen Gewöhnungsphase regelhaft gehäuft auf. In diesem Zusammenhang 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".

  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".

- Reporting Bias: Die Studie G292-0109 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 FTC/TAF, vor.

Vor diesem Hintergrund wäre zu erwarten, dass die Umstellung von einer lange gewohnten und gut verträglichen Therapie auf eine neue Therapie zu einer höheren Rate an – wenn auch nur milden und transienten – Nebenwirkungen führt. Daher ist besonders hervorzuheben, dass sich in dieser für FTC/TAF eigentlich ungünstigen Konstellation im Hinblick auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 keine Nachteile gegenüber der zVT zeigen.

Ein Nachteil von FTC/TAF zeigt sich lediglich in der SOC der Erkrankungen des Nervensystems. Dieser erreichte in der Subgruppe der Patienten unter einem Regime, das keinen PI/b enthält, statistische Signifikanz, allerdings ist dieses Ergebnis mit Vorsicht zu bewerten, da sich bei keiner anderen Nebenwirkung ein fazitrelevanter Einfluss des Kombinationspartners zeigte. Begründet ist der Unterschied in dieser SOC dabei ausschließlich durch die unter FTC/TAF häufigeren, unspezifischen Kopfschmerzen, die in beiden Studien jeweils bei rund 8% der FTC/TAF-Patienten und gut 4% der FTC/TDF-Patienten auftraten. Interessanterweise zeigte sich bei den antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten im Hinblick auf Kopfschmerzen kein Unterschied zwischen FTC/TAF und FTC/TDF, so dass davon auszugehen ist, dass die unter FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Patienten häufigeren Kopfschmerzen der Umgewöhnung nach Umstellung geschuldet sind – bestätigt wird dies durch die Tatsache, dass nur ein einziger Patient unter FTC/TAF die Therapie aufgrund von Kopfschmerzen abgebrochen hat (Studie G292-0109), und dem gegenüber zudem ein Patient unter FTC/TDF mit Therapieabbruch aufgrund von Kopfschmerzen (Studie G311-1089) steht.

Die große Bedeutung von Nierenerkrankungen in der vorliegenden Indikation wurde bereits im vorherigen Abschnitt zu nicht-vorbehandelten Patienten ausführlich dargelegt, desgleichen ihre besondere Relevanz in der Substanzklasse der NRTI. Zudem ist festzuhalten, dass eine antiretrovirale Therapie zwar grundsätzlich nephroprotektiv ist, jedoch einige Substanzen, und darunter gerade auch TDF, potentiell nephrotoxisch und mit renalen Nebenwirkungen assoziiert sind.

Analog zu den nicht-vorbehandelten Patienten zeigen sich auch bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten deutliche Vorteile im Hinblick auf die Erkrankungen der Niere: Hinsichtlich der Veränderung der Nierenfunktion, erfasst mittels $eGFR_{CG}$, und $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$, ist FTC/TAF der individuellen antiretroviralen Therapie, hier FTC/TDF, statistisch signifikant überlegen. Wiederum konsistent mit dem zugrundeliegenden biologischen Modell (auch im Hinblick auf TDF) zeigten sich Vorteile für FTC/TAF primär bei den tubulären Parametern –

dies in einer mit TDF/FTC-haltigen antiretroviralen Therapie vorbehandelten Population erwartungsgemäß hinsichtlich der mittleren Veränderung, respektive der Verbesserung. Hier war FTC/TAF bei UPCR ebenso wie bei den Tubulus-spezifischen Proteinen RBP und B2M sowohl bei mittlerer Veränderung als auch hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Verbesserung der Proteinurie statistisch signifikant überlegen. Bei der Betrachtung der UACR zeigte sich in Anbetracht der TDF-assoziierten primär tubulären Toxizität erwartungsgemäß weniger Unterschiede zwischen FTC/TAF und FTC/TDF, wobei sich auch bei diesem Parameter unter FTC/TAF statistisch signifikant mehr Patienten auf <30 mg/g verbesserten. Zusammengefasst weist FTC/TAF im Vergleich zur zVT auch bei antiretroviral vorbehandelten Patienten deutliche renale Vorteile auf, dies vor allem hinsichtlich der Nierenfunktionsstörungen und strukturellen Nierenschädigungen.

Desgleichen zeigen sich auch im Hinblick auf Veränderungen der Knochendichte diverse Vorteile für FTC/TAF im Vergleich zur zVT FTC/TDF: Diese umfassten sowohl Prozentuale Veränderungen der Knochendichte, Knochendichte-Abnahme >5% als auch den Anteil der Patienten, deren klinischer Knochenstatus sich hin zu Osteopenie/ Osteoporose verschlechterte.

Ableitung eines Gesamt-Zusatznutzens

In der Gesamtschau zeigen sich – trotz dieser für FTC/TAF eigentlich ungünstigen Konstellation durch den Vergleich mit der unveränderten Fortführung einer bestehenden Therapie – sowohl im Hinblick auf die Morbidität als auch hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils deutliche Vorteile bei nur wenigen Nachteilen für FTC/TAF im Vergleich zur zVT.

Deutliche Vorteile von FTC/TAF zeigen sich auch bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten vor allem in den Bereichen, die insbesondere auch hinsichtlich einer chronischen Infektion mit lebenslanger Therapiebedürftigkeit von großer Bedeutung für die Patienten sind: FTC/TAF weist im Vergleich zur zVT signifikante Vorteile im Hinblick auf die Nierenfunktion und die Verbesserung der Proteinurie, dem Surrogat für strukturelle Nierenschädigungen, auf, die eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT darstellen. Dies ist umso bedeutsamer unter Berücksichtigung des Gesamtkontextes bei HIV-Infizierten: HIV-Infizierte weisen im Vergleich zur nicht-HIV-infizierten Gesamtpopulation ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten auf – dies betrifft vor allem auch die Nierenerkrankungen aufgrund der bereits beschriebenen Virusreplikation in renalen Epithelzellen mit konsekutiven Nierenschäden und Nierenfunktionsstörungen. Entsprechend sind strukturelle Nierenschädigungen und Nierenfunktionsstörungen bei HIV-Infizierten überdurchschnittlich häufig. Zudem nimmt die Nierenfunktion, wie beschrieben, physiologisch mit zunehmenden Alter ab, so dass ein günstiges renales Nebenwirkungsprofil gerade auch in einer älter werdenden HIV-Population mit einer per se beeinträchtigten Nierenfunktion generell elementar ist. Dabei ist eine antiretrovirale Therapie zwar grundsätzlich nephroprotektiv, jedoch sind einige Substanzen, darunter gerade auch TDF, potentiell nephrotoxisch und mit renalen Nebenwirkungen assoziiert – aufgrund dessen sind

die Vorteile von TAF klinisch umso bedeutender, vor allem auch, wenn man berücksichtigt, dass die breite Mehrheit aller antiretroviral behandelten Patienten eine FTC/TDF-haltige Kombination erhalten, und sich der deutliche Vorteil von TAF gegenüber TDF so in einer sehr großen Population breit auswirkt.

Es zeigen sich für FTC/TAF signifikante Vorteile hinsichtlich der Knochendichte – dies sowohl in Bezug auf die Veränderung der Knochendichte, als auch hinsichtlich Knochendichte-Abnahme >5% sowie bei den Patienten, deren klinischer Knochenstatus sich von normal zu Osteopenie oder Osteoporose verschlechterte. Insgesamt weist FTC/TAF eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT auf.

Insgesamt wird vor dem Hintergrund einer lebenslangen Therapie bei renal und ossär per se kompromittierten HIV-infizierten Patienten für das zbAM in der Population der antiretroviral vorbehandelten Population ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

Tabelle 4-349: Abwägung des Zusatznutzens und geringeren Nutzens von FTC/TAF im Vergleich zu individueller antiretroviraler Therapie bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten

Zusatznutzen durch FTC/TAF im Vergleich zu individueller antiretroviraler Therapie	**Geringerer Nutzen durch FTC/TAF im Vergleich zu individueller antiretroviraler Therapie**
Sicherheit	
• **Nierenerkrankungen** o ***Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)*** o ***Nierenfunktionsstörungen*** o ***Strukturelle Nierenschädigungen*** Kaukasisch: Beleg für beträchtlichen ZN Nicht-kaukasisch: Hinweis auf beträchtlichen ZN PI/b-Regime: Hinweis auf beträchtlichen ZN Andere Regime: Beleg für beträchtlichen ZN • **Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen** o ***Knochenfrakturen (HLGT&SMQ bzw. SMQ), Osteoporose (PT), Osteopenie (PT)*** o ***Veränderungen der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule*** Gesamtpopulation: Beleg für geringen ZN	• **Erkrankungen des Nervensystems (SOC)** PI/b-Regime: Hinweis auf geringeren Nutzen (Ausmaß: gering) Andere Regime: Beleg für geringeren Nutzen (Ausmaß: gering)
FTC=Emtricitabin, HLGT=High Level Group Term, PI/b=Geboosterter Protease-Inhibitor, PT=Preferred Term, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, ZN=Zusatznutzen	

ZUSAMMENFASSUNG

Tabelle 4-350: Zusatznutzenableitung – Gesamtzusammenfassung

Population	Zusatznutzenableitung
Nicht-vorbehandelte Population	
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)	Kein Zusatznutzen
Vorbehandelte Population	
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene	Beleg für 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 FTC/TAF herangezogenen Studien G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102 für die antiretroviral nicht-vorbehandelte Population und der Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089 für die antiretroviral vorbehandelte Population auf den deutschen Versorgungskontext ist unter Berücksichtigung der jeweiligen Populationen und Studiendesigns grundsätzlich durch die vergleichbaren Patientenpopulationen gegeben.

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 [151]. In den Studien der antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen (G292-0102, G292-0104, G292-0111 und G299-0102) ist der überwiegende Teil der Patienten männlich (Anteil der Männer lag über alle vier Studien hinweg über 80%) und in den Studien für die Population der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen (G292-0109 [STB-Stratum] und G311-1089) liegt das Geschlechterverhältnis bei ähnlichen Größenordnungen (Anteil der Männer lag über beide Studien hinweg über 80%). Das durchschnittliche Alter bei den antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten in den jeweiligen Studien ist zwischen 35 und 37 Jahren und bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten zwischen 41 und 48 Jahren. Somit entsprechen die Studienpopulationen dem in Deutschland beobachteten primär von einer HIV-Infektion betroffenen Geschlechts- und 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 der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten vorliegenden vier Studien ist kaukasischer Abstammung (zwischen 54,5% und 69,0%). Im Anwendungsgebiet der antiretroviral vorbehandelten Patienten ist die Mehrheit der Studienpopulation in den zwei vorliegenden Studien mit 72,7% kaukasischer Abstammung.

Zusammenfassend sind die demografischen Merkmale der jeweiligen antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Studienpopulation im Hinblick auf Geschlecht, Alter und Abstammung auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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 und bei denen gemäß der Deutsch-Österreichischen Leitlinie eine Initialtherapie angezeigt ist [10]. Folgende Daten bestätigen, dass die Studienpopulationen in den Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089 der antiretroviral vorbehandelten und unter antiretroviraler Therapie virologisch supprimierten Patienten der in der klinischen Praxis in Deutschland behandelten Population entspricht: Im letzten Epidemiologischen Bulletin konstatiert das RKI, dass fast 90% der therapierten Patienten unter der Nachweisgrenze von <50 Kopien/mL liegen [152]. In 2009 wurden Daten aus einer multizentrischen deutschen Kohortenstudie veröffentlicht, in der der Anteil der nicht virologisch supprimierten Patienten mit etwa 10% beziffert wird [153]. 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 [154].

Gemäß der Leitlinien-Empfehlungen der Deutsch-Österreichischen AIDS-Gesellschaft ist das primäre Ziel eines antiretroviralen Therapie-Regimes bei antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten 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 [10]. Auch in der EMA-Leitlinie wird dieser Endpunkt als primärer Endpunkt empfohlen und sollte vorzugsweise mittels Snapshot- oder TLOVR-Algorithmus berechnet werden [22]. 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 [28]. Die Erhebung der Virologischen Wirksamkeit unterliegt keiner subjektiven Interpretation und die Ergebnisse zu diesem 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) [34]. Auch hinsichtlich des Parameters CD4-Zellzahl entspricht die antiretroviral nicht-vorbehandelte Population in den Studien typischen HIV-1-Patienten, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten haben und bei denen gemäß der Deutsch-Österreichischen Leitlinie eine Initialtherapie angezeigt ist [10] und die antiretroviral vorbehandelte Population einer bisher erfolgreich vorbehandelten HIV-infizierten Population (durchschnittliche CD4-Zellzahl von ca. 697 Zellen/µL zu Baseline). Die absolute CD4-Zellzahl ist das Surrogat für den immunologischen Status, und eine Veränderung 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 [22, 34]. Die Erhebung der

Immunologischen Wirksamkeit unterliegt keiner subjektiven Interpretation und die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der EQ-5D-3L dient der Beschreibung und Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus Patientensicht [47, 49]. Der generische EQ-5D-3L Fragebogen ist ein allgemein anerkanntes, verlässliches und validiertes Messinstrument und zeigt gute Evidenz zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [50, 51]. 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 [52, 53].

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. 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, nach denen gemäß der Deutsch-Österreichischen Leitlinien regelmäßig gefragt werden sollte [10]. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Unerwünschte Ereignisse sind eine patientenrelevante Zielgröße und werden daher als Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen [24]. Im Rahmen der ärztlichen Betreuung unter einer antiretroviralen Therapie werden unerwünschte Ereignisse oder therapiebedingte Nebenwirkungen regelhaft erfasst. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Nierenerkrankungen wie die CKD gehören zu den häufigsten nicht-infektiösen Komplikationen der HIV-Infektion. Da Nierenerkrankungen zwar schwerwiegend, aber bis in die späten Stadien hinein häufig klinisch asymptomatisch sind, ist die frühe Diagnosestellung einer CKD mittels renaler Surrogate essentiell, um klinische Komplikationen und Progression zu Nierenversagen und Tod zu vermeiden; entsprechend klinisch bedeutsam sind damit auch frühe Veränderungen von eGFR und Proteinurie als Marker der CKD. Vor diesem Hintergrund werden regelmäßige Kontrollen von Nierenfunktion und Proteinausscheidung empfohlen, um Nierenfunktionsstörungen oder Proteinurie und damit strukturelle Nierenschädigungen, frühzeitig zu erkennen [8, 139, 157, 160-162]. Eine sichere Veränderung der eGFR im Sinne einer Verminderung kann angenommen werden, wenn die GFR um mehr als 25% im Vergleich zu Baseline abfällt. Des Weiteren wird ein dauerhafter Abfall der GFR um mehr als 5 mL/min/1,73m^2 pro Jahr als schnell progredient bewertet [62].

Genau wie die Nierenfunktion sollte auch die Proteinausscheidung bei HIV-Infizierten regelmäßig monitoriert werden: Bei Vorliegen einer Proteinurie als frühem Marker für strukturelle Nierenschädigungen lassen sich aus der Art des Proteins Rückschlüsse auf die

Lokalisation des Schadens schließen – so sind hochmolekulare Proteine wie Albumin Marker für einen glomerulären Schaden, während niedermolekulare Proteine wie B2M und RBP auf tubuläre Schäden hinweisen. Hinsichtlich der zu bestimmenden Marker wird die Erfassung von UACR und UPCR empfohlen: Nach KDIGO stellt die Albuminurie den primär empfohlenen Marker dar, da es spezifischer und empfindlicher für die Bewertung der Permeabilität des Glomerulums ist [62]; die EACS empfiehlt für das renale Monitoring bei HIV-Infizierten primär die UPCR, da die UACR im Wesentlichen glomeruläre Störungen erfasst, nicht jedoch die unter antiretroviraler Therapie (beispielsweise bei TDF [59]) relevante medikamenten-assoziierte tubuläre Toxizität [8]. Analog der Empfehlungen der IDSA definieren Reynes et al. die Cut-Offs als UACR ≥30 mg/g bzw. UPCR ≥200 mg/g mit einer Albumin/ Protein-Ration im Urin von mindestens 0,4 [163]; für B2M gilt als Grenzwert 1 mg/g Kreatinin.

Die regelmäßige Kontrolle von Nierenfunktion und Proteinausscheidung, wie sie in den einzelnen Studien angewandt wurden, gehört auch in Deutschland zur Routine: So empfiehlt beispielweise die DAGNÄ bei HIV-Infizierten ein regelmäßiges renales Monitoring im Hinblick auf Nierenfunktion und Proteinausscheidung [67]. Entsprechend sind die Resultate auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Mehrere Kohortenstudien und Querschnittsuntersuchungen fanden bei HIV-Infizierten eine im Vergleich zur nach Alter, Rasse und Geschlecht gematchten Normalbevölkerung pathologisch verminderte Knochendichte (Osteopenie) [73, 74]: Mit einer Prävalenz von ca. 65-70% ist die Osteopenie bei HIV-Infizierten rund doppelt so häufig wie bei nicht HIV-Infizierten; die Osteoporoseprävalenz bei HIV-infizierten Menschen ist mit 15% etwa dreimal so hoch wie die bei nicht-HIV-Infizierten, und auch osteoporotische Frakturen scheinen bei HIV-Infizierten unabhängig vom Geschlecht nahezu dreimal höher zu sein. Die Ursache für die geringe Knochendichte ist multifaktoriell und scheint eine komplexe Interaktion zwischen HIV-Infektion und traditionellen Risikofaktoren, verstärkt durch die Folge der chronischen Infektion, externen Parametern und assoziierten Faktoren der antiretroviralen Therapie zu sein.

Entsprechend den Angaben auf der Internetseite des Osteoporose Selbsthilfegruppen Dachverbands e.V. ist die einzige Möglichkeit der frühen Osteoporose-Diagnosestellung vor dem Auftreten von Frakturen die Quantifizierung der Knochendichte. Die bevorzugte Methode zur Messung der Knochendichte ist die DXA-Methode in verschiedenen Arealen des Skelettes, um die unterschiedlichen Knochenstrukturen entsprechend abzubilden (üblicherweise in Hüfte bzw. proximaler Oberschenkelknochen und Lendenwirbelsäule) [77-79]. Die Bestimmung der Knochendichte in der Hüfte und in der Wirbelsäule mittels DXA, wie sie in den Studien angewandt wurden, gehört auch in Deutschland zur Routine in der Knochendichtemessung und entsprechend sind die Resultate auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Insgesamt lässt sich hier feststellen, dass die vorliegende Studienpopulation zum einen der HIV-infizierten deutschen, antiretroviral nicht-vorbehandelten bzw. vorbehandelten

Bevölkerung entspricht und die Studien zum anderen gemäß deutscher Standards und Methoden zur Behandlung und Therapiekontrolle einer HIV-Infektion durchgeführt wurde.

Fazit

Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse der einzelnen Endpunkte aus dem direkten Vergleich auf den deutschen Versorgungskontext der antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Population übertragen. Die Populationen der jeweiligen Studien 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 ebenso wie die Verlaufskontrolle der Therapie entsprechen den Empfehlungen in den relevanten Leitlinien und sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Es ist daher von einer vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit von 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 4-351: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Beleg für geringen Zusatznutzen
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Kein Zusatznutzen
Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Kein Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Für jugendliche Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine vergleichenden Studien vor. Aus diesem Grund werden die zu diesen Populationen vorliegenden Zulassungsstudien dargestellt, jedoch nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[25], Molenberghs 2010[26]). 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[27]) 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[28]) 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.

[25] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[26] *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.*
[27] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[28] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

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 [28]. 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 [26].
- 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 [29-32]. Vor diesem Hintergrund hat Virologisches Ansprechen zu Woche 48 im Grunde eine mindestens ebenso große Bedeutung wie Virologisches Ansprechen zu Woche 96. Auch der von EMA und der (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 Virologisches Ansprechen mittels Snapshot-Algorithmus als relevant eingestuft. Dies begründet sich wie folgt:

- Der Snapshot-Algorithmus wird heutzutage im Grunde generell in allen HIV-Studien als bevorzugter primärer Analyse-Algorithmus verwendet.
- Die FDA empfiehlt 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 [33].
- Entsprechend der FDA-Empfehlung wird der Snapshot-Algorithmus in den aktuellen HIV-Studien von Gilead regelhaft als primärer Analyse-Algorithmus eingesetzt.

Weitere Operationalisierungen von Virologisches Ansprechen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)

Die absolute CD4-Zellzahl ist das Surrogat für den immunologischen Status; die Veränderung CD4-Zellzahl unter Therapie zeigt das immunologische Ansprechen unter einer antiretroviralen Therapie. Neben Virologisches Ansprechen, erfasst durch die Viruslast, sollte auch immer die CD4-Zellzahl untersucht und bewertet werden. Dies wird auch vom G-BA so empfohlen [34]:

> „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 [21]:

> „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 [35] 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. [36] 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 441 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.

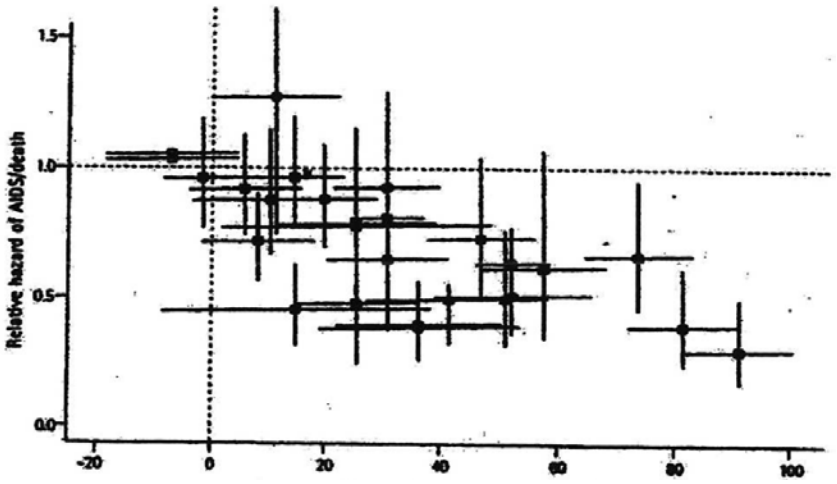


Abbildung 441: Relation zwischen Veränderung CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod)
Quelle: [36]
AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, CD4=Cluster of Differentiation 4

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; aufgrund der deutlichen Vorteile hinsichtlich des klinischen Outcomes sowie vor dem Hintergrund des „Treatment as Prevention"-Ansatzes wird mittlerweile in allen relevanten und auch den Deutsch-Österreichischen Leitlinien ein direkter Therapiebeginn unabhängig von der CD4-Zellzahl empfohlen. 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 [37]. Die raschere Rekonstitution des Immunsystems ist somit unabhängig von der CD4-Zellzahl zu Baseline direkt patientenrelevant.

Nierenerkrankungen

Rationale für die Verwendung von Surrogatendpunkten

Unabhängig von ihrer Ursache werden bei einer CKD grundsätzlich aufeinander folgende Stadien (siehe Abbildung 442) unterschieden.

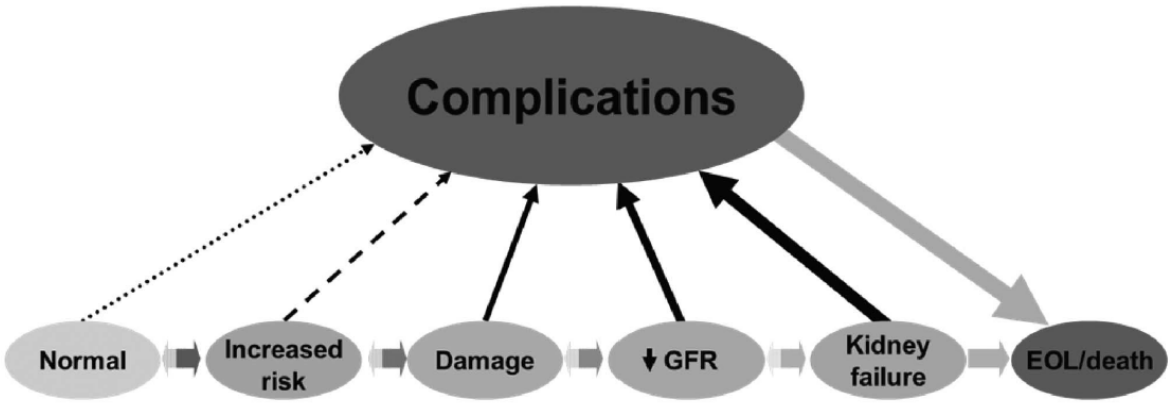


Abbildung 442: Konzeptionelles Modell der CKD (modifiziert KDIGO 2012)
Quelle: [62]
CKD=Chronische Nierenerkrankung, EOL=End of Life, GFR=Glomeruläre Filtrationsrate, KDIGO=Kidney Disease Improving Global Outcomes

Diagnostisch relevant für die Früherkennung entsprechend des konzeptionellen Modells der KDIGO sind dabei insbesondere strukturelle Nierenschädigungen und Einschränkungen der Nierenfunktion; diese stellen zusammen mit der zugrundeliegenden Ursache die relevanten Parameter für Diagnose, Klassifikation und Progressionsrisiko einer CKD dar (siehe Abbildung 443).

Grundsätzlich definiert ist eine CKD als Veränderung von Nierenstruktur oder –funktion über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten und mit „Implikationen für die Gesundheit“; die Verschlechterung der Nierenfunktion folgt dabei in der Regel einem vorliegenden Nierenschaden. Der Terminus CKD beschreibt somit eine heterogene Gruppe von chronischen und progressiven Erkrankungen mit unterschiedlicher klinischer Präsentation; als die schwerwiegendste Folge einer CKD gilt traditionell das Nierenversagen [62]. Strukturelle Nierenschädigungen und Nierenfunktionsstörungen werden dabei operationalisiert als die Surrogatparameter Proteinurie und GFR.

Die mittels GFR und Proteinurie diagnostizierte CKD ist nicht nur ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer ESRD und Nierenversagen, sondern auch für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie für Gesamtmortalität (Tabelle 4-353).

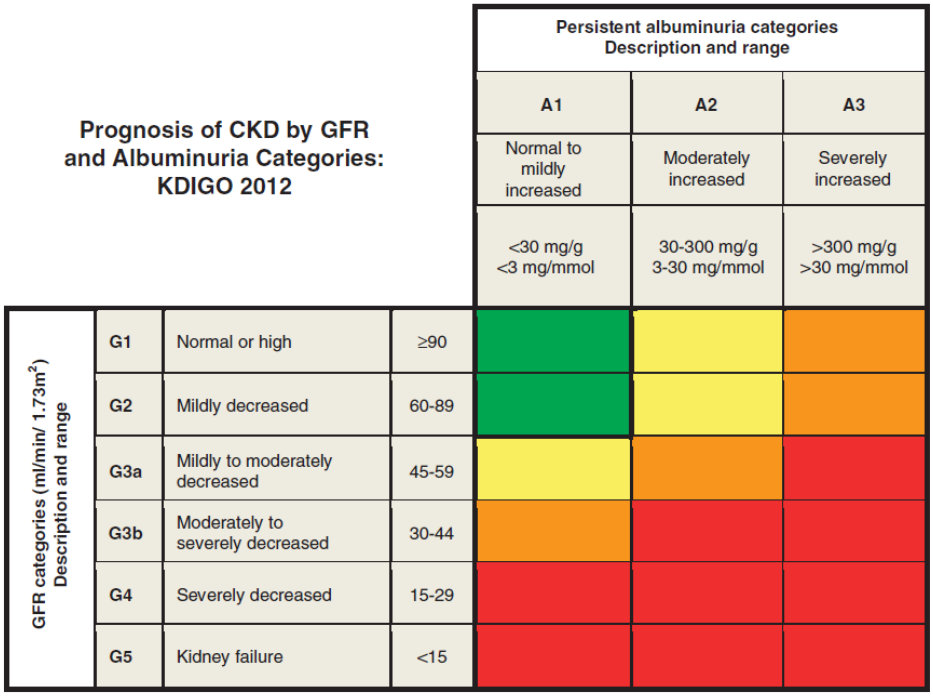


Abbildung 443: Prognose der CKD nach GFR und Albumin-Kategorie
(grün=geringes Risiko, gelb=moderat erhöhtes Risiko, orange=hohes Risiko, rot=sehr hohes Risiko)
Quelle: [62]
CKD=Chronische Nierenerkrankung, GFR=Glomeruläre Filtrationsrate, KDIGO=Kidney Disease Improving Global Outcomes

Die Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre und Gesamtmortalität beginnt dabei bereits im frühen Stadium einer Nierenerkrankung, und steigt mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion: Die rechtzeitige Erkennung einer Nierenerkrankung ist daher von entscheidender prognostischer Bedeutung. Da zwar bereits frühe renale Veränderungen mit einem erhöhten Risiko einhergehen, die CKD jedoch bis in die späten Stadien hinein häufig klinisch asymptomatisch und somit mittels klinischer Endpunkte nicht erfassbar ist, sind die Surrogatparameter eGFR und Proteinurie die wichtigsten Parameter in der (frühen) Diagnostik und Prognose der CKD.

Die frühe Diagnostik von Nierenerkrankungen ist gerade bei HIV-Infizierten besonders relevant: Aktuell stellen nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten, darunter kardiovaskuläre und Nierenerkrankungen, die Hauptursachen für Mortalität und Morbidität unter HIV-positiven Patienten dar [158, 185]. Diese sind bei HIV-Infizierten im Vergleich zu Nicht-Infizierten häufiger und treten tendenziell früher auf [95]. Besonders relevant sind in diesem Zusammenhang die Nierenerkrankungen: Die auf die Virusreplikation in renalen Epithelzellen zurückzuführende HIV-assoziierte Nephrotoxizität kann zu Nierenschäden und konsekutiven Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen. Entsprechend treten Nierenfunktionsstörungen bei bis zu 30% der HIV-Infizierten auf [158, 186, 187] und Nierenerkrankungen gehören zu den häufigsten Komplikationen der HIV-Infektion – so ist die CKD ist eine der häufigsten nicht-infektiösen Erkrankungen bei HIV-Infizierten. Zudem sind auch allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD wie Bluthochdruck und

Diabetes bei HIV-positiven Patienten häufiger [157, 158] und erhöhen das Risiko einer Niereninsuffizienz um das zehnfache [63].

Zusammengefasst können klinische Endpunkte im Bereich der Niere zwar grundsätzlich erfasst werden, allerdings bilden diese nicht die klinisch asymptomatischen, aber prognostisch relevanten frühen Stadien der CKD ab. Entsprechend ist die frühe Erfassung von Nierenerkrankungen ausschließlich durch die zusätzliche Berücksichtigung renaler Surrogate möglich – dies ist gerade bei HIV-Infizierten, die per se eine höhere Inzidenz von Nierenerkrankungen aufweisen, von besonderer Bedeutung [72, 186-188].

Vor diesem Hintergrund wurden im Dossier zusätzlich zu den klinischen Endpunkten Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) sowie Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) auch Ergebnisse zu strukturellen Nierenschädigungen und Nierenfunktionsstörungen, operationalisiert als Surrogatendpunkte, eingereicht:

Strukturelle Nierenschädigungen

Surrogatendpunkte für strukturelle Nierenschädigungen

- Proteinurie mittels der folgenden renalen Biomarker:
  - UPCR
  - UACR
- sowie ergänzend als Sensitivitätsanalyse zur Robustheit der Daten:
  - U-RBP:CR
  - U-B2M:CR

Empfehlungsgemäß sollten beim renalen Monitoring immer strukturelle Nierenschädigungen und die Nierenfunktion erfasst werden [8, 62, 66, 67]; dabei geht der Nierenschaden der Beeinträchtigung der Nierenfunktion in der Regel voraus. Beide Parameter bilden die Kriterien für das Vorliegen einer CKD (Abbildung 443).

Strukturelle Veränderungen werden dabei in der Regel über renale Surrogatmarker und nicht über Biopsien nachgewiesen: Der primäre Surrogatmarker für die Erfassung einer strukturellen Veränderung der Niere ist die pathologische Ausscheidung von Eiweiß im Urin (Proteinurie); diese ist sowohl Marker für strukturelle Nierenschädigungen als auch Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und für eine Progression der renalen Grundkrankheit. Von Vorteil bei der Erfassung der Surrogate ist, dass die Art des Markers häufig Rückschlüsse auf die Art und Lokalisation der vorliegenden Nierenschädigung ermöglicht: Da Proteine in Abhängigkeit von ihrem Molekulargewicht physiologisch entweder nicht glomerulär abfiltriert oder aber tubulär rückresorbiert werden, stellt die übermäßige Ausscheidung von Proteinen einen anerkannten Marker für einen Nierenschaden dar. Wie bereits erwähnt, lässt die Art des Proteins vor diesem Hintergrund Rückschlüsse auf die Lokalisation der vorliegenden Nierenschädigung zu: Albumine sind hochmolekulare Proteine, die bei einer gesunden Niere nahezu vollständig in den Glomeruli zurückgehalten

werden. Albumin erlaubt damit eine spezifischere und sensitivere Methode des Nachweises der glomerulären Permeabilität; zudem stellt Albumin bei den meisten Nierenerkrankungen die primäre Proteinkomponente im Urin dar, und es gibt substantielle Evidenz zur Assoziation zwischen Albuminurie und klinischen Outcomes. Die Ausscheidung niedermolekularer Proteine hingegen weist auf eine verminderte tubuläre Rückresorption und damit einen tubulären Schaden hin. Albuminurie, tubuläre Proteinurie und tubuläre Zellbestandteile im Urin sind biologisch plausibel pathognomonisch für eine Nierenschädigung.

Die Protein-, respektive Albumin-Konzentration im Urin sollte Leitlinien-gemäß nicht absolut, sondern als Protein/ Kreatinin-Ratio respektive Albumin/ Kreatinin-Ratio berichtet werden: Aufgrund der relativ konstanten Ausscheidung von Kreatinin ermöglicht die mit Kreatinin adjustierte Darstellung von Proteinurie oder Albuminurie den Ausgleich intraindividueller Schwankungen und die Normierung interindividueller Unterschiede hinsichtlich der Protein-Ausscheidung (siehe Abbildung 444). Goldstandard der Proteinurie-Diagnostik ist der 24 h Sammelurin, allerdings hat sich aufgrund der komplexen Anforderungen im Hinblick auf Adhärenz und Mitwirkung des Patienten sowie des hohen Aufwandes in der Praxis die vergleichbar sensitive Diagnostik aus dem Spontanurin bewährt.

	Categories		
Measure	Normal to mildly increased (A1)	Moderately increased (A2)	Severely increased (A3)
AER (mg/24 hours)	<30	30–300	>300
PER (mg/24 hours)	<150	150–500	>500
ACR			
(mg/mmol)	<3	3–30	>30
(mg/g)	<30	30–300	>300
PCR			
(mg/mmol)	<15	15–50	>50
(mg/g)	<150	150–500	>500
Protein reagent strip	Negative to trace	Trace to +	+ or greater

Abbildung 444: Beziehung zwischen Albuminurie- und Proteinurie-Kategorien (da die Kreatinin-Ausscheidung mit Alter, Geschlecht, Rasse und Ernährung variiert, stellt der Zusammenhang eine Annährung dar)

Quelle: [62]

ACR=Albumin/ Kreatinin Ratio, AER=Albumin-Ausscheidungsrate, PCR=Protein/ Kreatinin-Ratio, PER=Protein-Ausscheidungsrate

Wie beschrieben, werden bei der UPCR alle sezernierten Proteine erfasst, während die UACR die Ausscheidung der hochmolekularen Protein-Teilfraktion der Albumine beschreibt. Aufgrund des spezifischen Nachweises der glomerulären Funktion wird neben der Betrachtung der Gesamtproteine allgemein die isolierte Betrachtung des Albumins zunehmend empfohlen, allerdings empfiehlt die EACS für das renale Monitoring bei HIV-Infizierten primär die UPCR, da die UACR im Wesentlichen glomeruläre Störungen erfasst, nicht jedoch die unter antiretroviraler Therapie (beispielsweise bei TDF, [59]) relevante medikamenten-assoziierte tubuläre Toxizität [8].

Der zu verwendende Cut-Off für die UACR ist einheitlich (Albuminurie: UACR >30 mg/g), wobei in einer großen Kohorten-Metanalyse aus der Normalbevölkerung bereits bei einer UACR von ≥10 mg/g unabhängig von der Nierenfunktion einer erhöhte Mortalität (adjustierter HR 1,48 (1,29-1,69) [95%-KI] bei eGFR 90-104 mL/min/1,73m^2) gefunden wurde [64], so dass bereits dieser Wert als klinisch relevant eingestuft werden kann [62] –

dies insbesondere bei HIV-Infizierten vor dem Hintergrund der Tatsache, dass die HIV-Infektion vermutlich selbst einen Risikofaktor für die Entwicklung einer CKD darstellt. Für die UPCR hingegen werden, je nach Leitlinie leicht, unterschiedliche Schwellenwerte herangezogen: So sieht die KDIGO eine UPCR von mehr als 150 mg/g als erhöht an [62], die EACS hingegen definiert einen Schwellenwert von 100 mg/g [8] und die IDSA legt den Cut-Off für UPCR in den Leitlinien zum Management der CKD bei HIV-Infizierten auf 200 mg/g fest [65].

Im Hinblick auf die tubuläre Proteinurie zusätzlich relevant sind die B2M und RBP (ebenfalls gemessen als Ratio über Kreatinin). B2M ist ein kleines Membranprotein, RBP ein kleines Transporterprotein. Bei normaler Nierenfunktion werden beide Substanzen im proximalen Tubulus vollständig rückresorbiert; ihr Nachweis im Urin ist daher ein Marker für einen tubulären Schaden. Ein klinisch relevanter Tubulus-Schaden liegt vor, wenn zwei oder mehr frühe Marker verändert sind. Vor diesem Hintergrund werden beide Parameter ergänzend zu den primären Protein-Markern UACR und UPCR als Sensitivitätsanalyse und Bestätigung für die Robustheit der Daten dargestellt.

Nierenfunktionsstörungen

Surrogatendpunkte für Nierenfunktion

- GFR, dargestellt als eGFR, unter Verwendung der Berechnungsformeln
  - $eGFR_{CG}$ (Kreatinin-Clearance) [189]
- sowie ergänzend als Sensitivitätsanalyse zur Robustheit der Daten
  - $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ [190]

Die primäre Berücksichtigung der $eGFR_{CG}$ (Kreatinin-Clearance) im vorliegenden Dossier ergibt sich aus der Tatsache, dass diese als primär relevanter Endpunkt zur Erfassung der Nierenfunktion in den Zulassungsstudien, und entsprechend auch für die Charakterisierung der Zulassungspopulation herangezogen wurde.

Die GFR beschreibt das pro Zeiteinheit von den Glomeruli filtrierte Volumen und damit die exkretorische, respektive Filtrationsfähigkeit der Niere; da sich die meisten anderen Nierenfunktionen bei einer CKD parallel zur GFR vermindern, ist die GFR anerkannter Marker und das wichtigste Kriterium (KDIGO: „the best overall index“) für die Beurteilung der Nierenfunktion und damit auch einer renalen Dysfunktion [62].

Bei der Ermittlung und Bewertung der GFR sollte eine auf Serum-Kreatinin basierende Formel verwendet werden (Sammelurin wird aufgrund der Impraktikabilität und Ungenauigkeit nicht empfohlen): Als harnpflichtiges Endprodukt des muskulären Stoffwechsels wird Kreatinin konstant gebildet und primär glomerulär, teils auch tubulär, sezerniert; die Menge des im Serum befindlichen Kreatinins hängt somit direkt von der glomerulären Filtrationsfähigkeit der Niere ab. Da die Exkretionsrate des Kreatinins jedoch in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, körperlicher Aktivität und Muskelmasse patientenindividuell unterschiedlich ist [62, 63], kann Serum-Kreatinin bestenfalls als Marker

für die Verlaufskontrolle, nicht jedoch zur Abschätzung der Nierenfunktion, respektive der GFR genutzt werden.

Für die Ermittlung der GFR wird daher die Berechnung mittels verschiedener Formeln empfohlen, die nicht nur das Serum-Kreatinin, sondern auch die primär relevanten Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht und Gewicht ($eGFR_{CG}$), respektive Ethnie ($eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$) adäquat berücksichtigen.

Während die verschiedenen Formeln zur Berechnung der GFR bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (<60 mL/min/1,73 m^2) unabhängig von der angewandten Formel zu fast identischen absoluten Ergebnissen kommen, ergeben sich für Personen mit nicht oder nur wenig eingeschränkter Nierenfunktion je nach Formel und Berechnung unterschiedliche absolute Werte. Da aufgrund der Altersabhängigkeit der Nierenfunktion im vorliegenden Dossier diesbezüglich keine Responder-Analysen basierend auf einer allgemeingültigen validierten MID, sondern ausschließlich kontinuierliche, respektive kategoriale Analysen vorgelegt wurden, ist der absolute Wert von untergeordneter Relevanz. Zudem wurden die Daten sowohl auf Basis der zulassungsrelevanten $eGFR_{CG}$ als auch auf Basis der KDIGO-empfohlenen $eGFR_{CKD\text{-}EPI\ Cr}$ vollumfänglich berichtet und die Robustheit der Daten somit bestätigt.

Im Hinblick auf den Grad der Funktionseinschränkung der Niere wird die GFR in folgende Kategorien, respektive Stadien unterteilt.

Tabelle 4-352: GFR-Kategorien nach KDIGO 2012

Kategorien	**GFR (mL/min/1,73 m^2)**	**Beschreibung**
G1	≥90	Normal oder hoch
G2	60-89	Leichte Funktionseinschränkung[a]
G3a	45-59	Leichte bis mittelschwere Funktionseinschränkung
G3b	30-44	Mittelschwere bis schwere Funktionseinschränkung
G4	15-29	Schwere Funktionseinschränkung
G5	<15	Nierenversagen

Quelle: [62]
[a] In Relation zu der Nierenfunktion eines jungen Erwachsenen
Ohne Nachweise eines Nierenschadens liegt bei den Stadien G1 und G2 keine CKD vor.
CKD=Chronische Nierenerkrankung, GFR=Glomeruläre Filtrationsrate

Dabei ist die Nierenfunktion deutlich altersabhängig: Sie erreicht im 2. Lebensjahr ihren Maximalwert von rund 125 mL/min/1,73 m^2 und nimmt ab dem 2. Lebensjahrzehnt kontinuierlich um etwa 1 mL/min/1,73 m^2 pro Jahr ab; diese Entwicklung beschleunigt sich ab der 4. Lebensdekade deutlich auf einen physiologischen Abfall von etwa 8 mL/min/1,73 m^2 pro Jahr (siehe Abbildung 445).

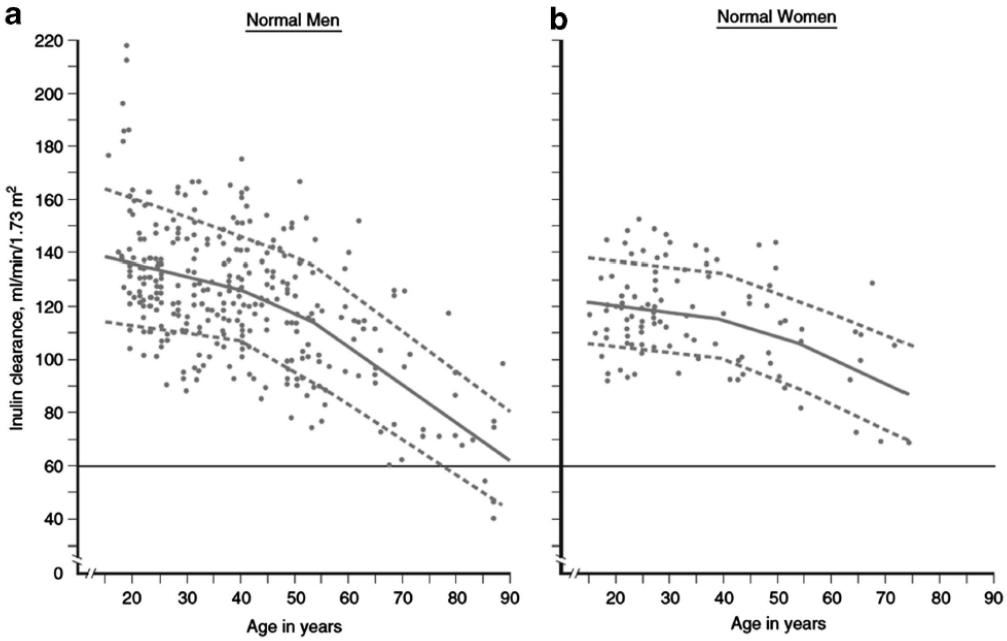


Abbildung 445: Normale GFR-Werte nach Alter und Geschlecht (GFR gemessen als Inulin-Clearance)
Quelle: [62]
GFR=Glomeruläre Filtrationsrate

In Abhängigkeit vom Alter kann also bereits bei einer GFR von weniger als 90 mL/min/1,73 m^2 eine leichte Funktionseinschränkung der Niere vorliegen; eine GFR von <60 mL/min/1,73 m^2 stellt definitionsgemäß eines der Kriterien für das Vorliegen einer CKD dar und gilt gemeinhin als kritischer Bereich [8, 62, 65, 67].

Hinsichtlich der Progression einer CKD kann eine sichere Veränderung der eGFR angenommen werden, wenn die GFR um mehr als 25% im Vergleich zu Baseline abfällt; ein dauerhafter Abfall der GFR um mehr als 5 mL/min/1,73m^2 pro Jahr wird als schnell progredient bewertet [62].

Von einem Anstieg der Mortalität kann ausgegangen werden, wenn die eGFR unter 75 mL/min/1,73m^2 fällt, respektive der UACR auf mehr als 10 mg/g ansteigt:

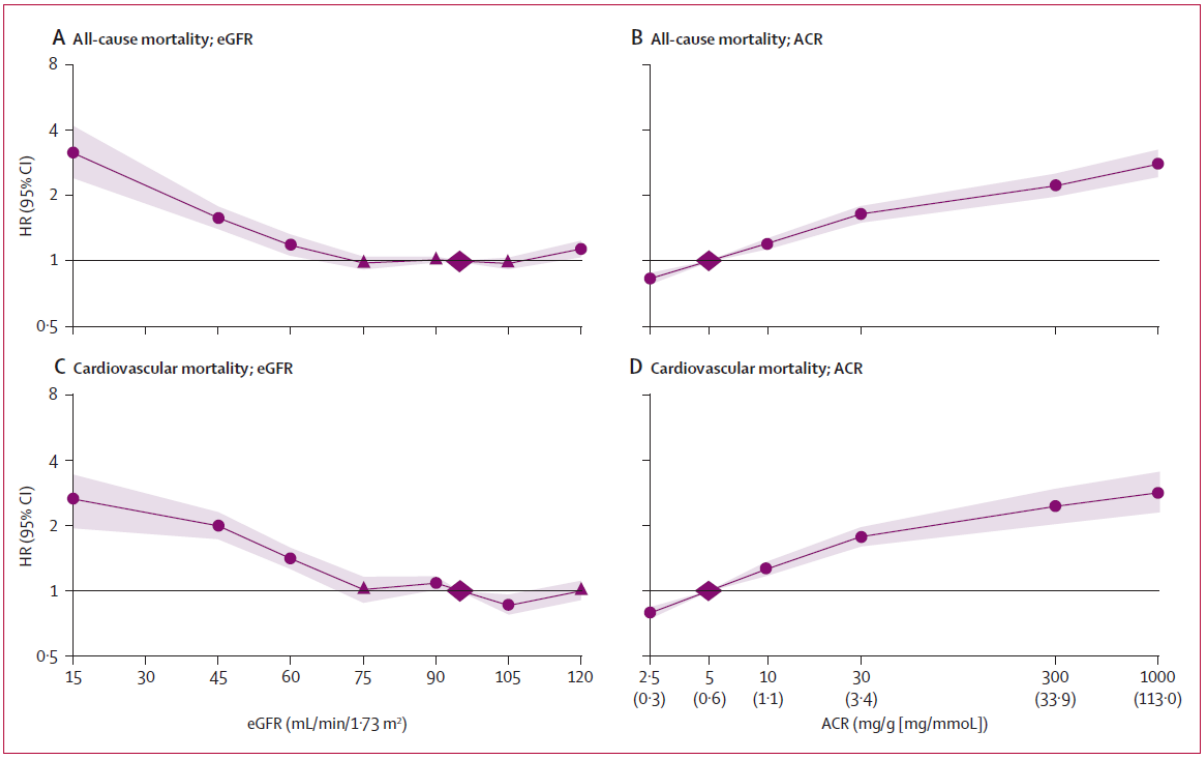


Abbildung 446: Hazard Ratios und 95%-KI für Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität nach eGFR und UACR

Quelle: [64]

ACR=Albumin/ Kreatinin Ratio, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, HR=Hazard Ratio, CI=Konfidenzintervall, UACR=Albumin/ Kreatinin-Ratio im Urin

Da die Nierenfunktion per se kontinuierlich und mit steigendem Alter deutlich zunehmend abnimmt, beschleunigt jede zusätzliche Beeinträchtigung den Abfall der Nierenfunktion auf unter 75 mL/min/1,73m^2, respektive in den kritischen Bereich <60 mL/min/1,73 m^2 – entsprechend muss jede Abnahme der Nierenfunktion als patientenrelevant erachtet werden, und zwar unabhängig von der absoluten Höhe der GFR oder der Höhe des Abfalls.

Validierung der renalen Surrogatendpunkte

Das zugrunde liegende biologische Modell ist sowohl für die Proteinurie als auch für die eGFR plausibel:

- Der primäre Surrogatmarker für die Erfassung einer strukturellen Veränderung der Niere ist die pathologische Ausscheidung von Eiweiß im Urin (Proteinurie): Da Proteine in Abhängigkeit von ihrem Molekulargewicht physiologisch entweder nicht glomerulär abfiltriert oder aber tubulär rückresorbiert werden, ist eine übermäßige Ausscheidung von Proteinen (nach Ausschluss einer Überproduktion) auf einen Nierenschaden zurückzuführen. Plausibel ist auch, dass die Art des Proteins Rückschlüsse auf die Lokalisation der vorliegenden Nierenschädigung zulässt: Albumine sind hochmolekulare Proteine mit einem Molekulargewicht von rund 66 kDA, die bei einer gesunden Niere nahezu vollständig in den Glomeruli zurückgehalten werden. Albumin erlaubt damit den Nachweis einer glomerulären

Schädigung. Die Ausscheidung niedermolekularer Proteine hingegen weist auf eine verminderte tubuläre Rückresorption und damit einen tubulären Schaden hin. Albuminurie, tubuläre Proteinurie und tubuläre Zellbestandteile im Urin sind biologisch plausibel pathognomonisch für eine Nierenschädigung.

- Die GFR beschreibt das pro Zeiteinheit von den Glomeruli filtrierte Volumen und damit die exkretorische, respektive Filtrationsfähigkeit der Niere. Bei der Ermittlung der GFR sollte, basierend auf dem im Folgendem beschriebenen physiologischen Mechanismus, eine auf Serum-Kreatinin basierende Formel verwendet werden: Als harnpflichtiges Endprodukt des muskulären Stoffwechsels wird Kreatinin konstant gebildet und primär glomerulär, zu geringen Teilen auch tubulär, sezerniert; die Menge des im Serum befindlichen Kreatinins hängt somit direkt von der glomerulären Filtrationsfähigkeit der Niere ab.

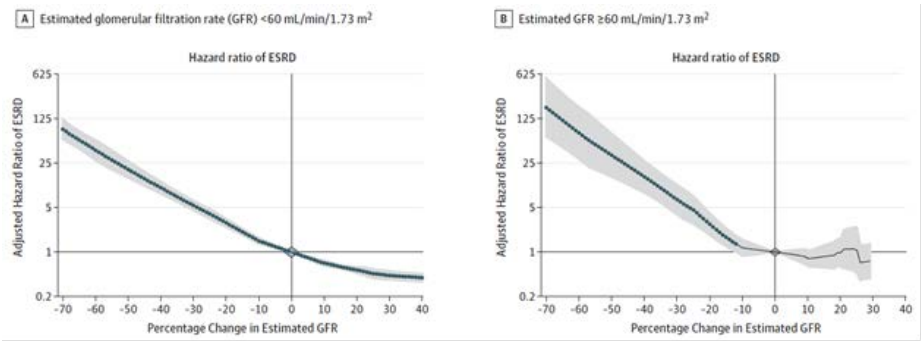
Die grundsätzliche klinische Bedeutung der Surrogate eGFR und Proteinurie zeigt sich allein schon in der Tatsache, dass diese generell als direkte Diagnose- und Klassifikations- sowie zudem als prognostische Parameter für die CKD herangezogen werden. Auch bei der EMA sind sowohl eGFR als auch Proteinurie als valide Surrogate vollumfänglich anerkannt; zur Charakterisierung der Nierenfunktion der Zulassungspopulation wird dabei standardisiert die $eGFR_{CG}$ herangezogen.

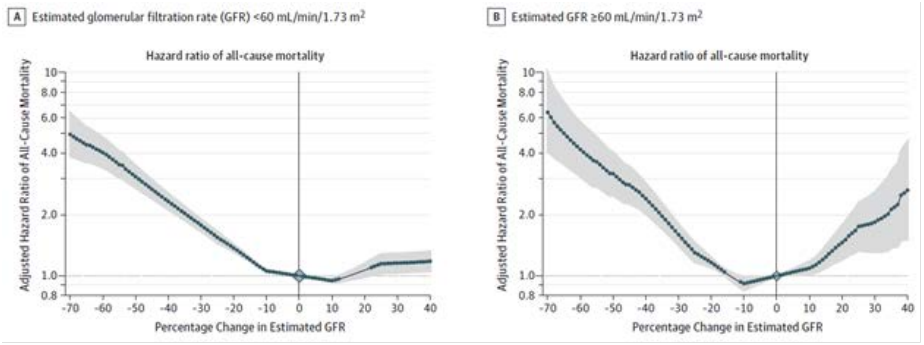
Dem zugrunde liegt die Korrelation zwischen den renalen Surrogaten und verschiedenen klinischen Endpunkten, die sowohl für die Surrogat-definierte CKD als auch für eGFR und Proteinurie vielfach gezeigt wurde: So sind eine Verminderung der eGFR und/ oder Proteinurie sowie nicht nur assoziiert mit einem erhöhten Risiko für die Progression der Nierenerkrankung, die Entwicklung einer ESRD und Mortalität, sondern auch mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen; diese Korrelation zeigt sich in umfangreichen Meta-Analysen aus Kohorten-Daten und RCT.

Zudem kann eine Verschlechterung der Nierenfunktion nicht nur patientenrelevante Maßnahmen erforderlich machen, sondern stellt auch eine negative, potentiell erschreckende Information für den Patienten dar. Das IQWiG beschreibt Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung zu Belatacept im gleichen Themenkontext wie folgt [70]: „Für die Patientenrelevanz ist […] entscheidend, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann, und ob er überlebt.“ – demgemäß ist auch die Gefühlslage des Patienten ein Indikator für Patientenrelevanz.

Die hierzu vorliegende klinische Evidenz zu Nicht-HIV-Infizierten und HIV-Infizierten wird in Tabelle 4-353 entsprechend der Aktualität der Daten (Publikationsjahr) zusammengefasst: dabei ist allerdings weder aus medizinischen noch mechanistischen Überlegungen davon auszugehen, dass im Hinblick auf die Korrelation zwischen renalem Surrogat und klinischen Endpunkt grundsätzliche Unterschiede zwischen HIV-Infizierten und Nicht-HIV-Infizierten vorliegen.

Tabelle 4-353: Übersicht zur klinischen Evidenz zur Korrelation von eGFR und Proteinurie und klinischen Endpunkten bei nicht-HIV-Infizierten und HIV-Infizierten

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
Coresh et al. Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate and Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease and Mortality. JAMA. 2014 Jun 25;311(24):2518-31. [191]	Einleitung: CKD sind ein weltweites Gesundheitsproblem mit steigender Prävalenz, schlechter Prognose und hohen Therapiekosten. Die Studienlage ist begrenzt, möglicherweise darin begründet, dass für das Erreichen des etablierten Endpunkts (Verdoppelung der Kreatinin-Konzentration, die mit einer 57% Reduktion der eGFR gleichzusetzen ist) lange Nachbeobachtungszeiten (in der Regel 5 Jahre) und große Patientenzahlen erforderlich sind. Verbesserte Methoden der GFR-Abschätzung könnten die Nutzung geringerer Veränderungen als Endpunkt ermöglichen; eine Standardisierung der CKD-Definitionen wäre darüber hinaus hilfreich für Beobachtungsstudien und klinische Praxis. Zielsetzung: - Untersuchung der Assoziation zwischen einem Abfall der eGFR und einer darauffolgenden Progression zu ESRD im Hinblick auf die Verwendung geringerer Verminderungen der eGFR als potentiellem alternativem Endpunkt für die Progression der CKD. Zusätzlich wurde das Mortalitätsrisiko erfasst. - Eine von vier Untersuchungen zur Validierung alternativer Endpunkte Methodik/ Design: - Individuelle Metaanalyse aus 35 Kohorten des CKD Prognosis Consortium; untersucht wurde der mögliche Zusammenhang zwischen ESRD oder Gesamtsterblichkeit und der prozentualen Veränderung der eGFR über zwei Jahre (adjustiert für potentielle Confounder und eGFR bei der ersten Messung) unter Verwendung von Kohortendaten Patienten & Fallzahl: - 1,7 Millionen Teilnehmer aus 35 Kohorten, für die wiederholte Messungen des Serum-Kreatinins über 1 bis 3 Jahre und Outcome-Daten vorlagen, mit insgesamt 12.344 ESRD-Ereignissen und 223.944 Todesfällen Ergebnisse:  - Größere Verminderungen der eGFR waren mit höheren adjustierten HR für ESRD und Sterblichkeit assoziiert. - Das adjustierte 10-Jahres-Risiko für ESRD lag für Patienten mit einer Baseline-eGFR von 35 mL/min/1,73m^2 für eine Verminderung um 57% bei 99% (95%-KI:

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	95% bis 100%), für eine Verminderung um 40% bei 83% (95%-KI: 71% bis 93%), und für eine Verminderung um 30% bei 64% (95%-KI: 52% bis 77%).  - Das zugehörige Mortalitätsrisiko lag bei 77% (95%-KI: 71% bis 82%), 60% (95%-KI: 56% bis 63%) und 50% (95%-KI: 47% bis 52%). Schlussfolgerungen: Veränderungen der GFR unterhalb der durch Verdoppelung des Serum-Kreatinins verursachten sind häufiger, und zeigen eine starke und konsistente Assoziation mit ESRD und Mortalität. Diese Ergebnisse sprechen dafür, geringere Veränderungen der eGFR (wie eine Reduktion der eGFR um 30% innerhalb von zwei Jahren) als alternativen Endpunkt für die Progression der CKD in Erwägung zu ziehen.
Grams ME et al. A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Age, Race, and Sex With Acute Kidney Injury. Am J Kidney Dis. 2015; 66(4):591-601. [192]	Einleitung: AKI ist ein schwerwiegendes weltweites Gesundheitsproblem. Die Datenlage ist dürftig, es ist jedoch bekannt, dass bei 3,2-9,6% aller Krankenhauseinweisungen und bei 2,1-22,1% aller Intensivpatienten eine AKI auftritt. Neben einer CKD (nachgewiesen durch eine verminderte eGFR oder erhöhte Albuminurie) können weitere Patientencharakteristika wie Alter, männliches Geschlecht und afroamerikanische Rasse für eine AKI prädisponieren. Bisher liegen jedoch zumeist nur Daten aus einzelnen Kohorten zu diesen Assoziationen vor. Zielsetzung: - Bestimmung der Assoziation von eGFR (CKD-EPI) und Albuminurie (ACR) mit einer AKI, sowie der Bedeutung von Alter, Geschlecht und Rasse für die gesamte Bandbreite von eGFR und Albuminurie Methodik/ Design: - Metaanalyse von Kohortenstudien (8 in der Normalbevölkerung, 5 CKD-Kohorten), die am CKD Epidemiology Consortium teilnehmen - Kohorten mit mindestens 1.000 Teilnehmern (Ausnahme: Kohorten, die primär Patienten mit einer eGFR<60 mL/min/1,73m^2 einschließen) mit Baseline-Messungen für eGFR und Albuminurie Patienten & Fallzahl: - Teilnehmer aus der Normalbevölkerung; 79.519 Teilnehmer mit CKD Ergebnisse:

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	- Normalbevölkerungskohorten: Mittleres Follow-Up 4 Jahre Durchschnittliche eGFR: 90 mL/min/1,73m^2 7% mit einer ACR ≥30 mg/g (bzw. Proteinurie im Dipstick ≥1+) AKI-Ereignisse: 16.480 (1,3%) - CKD-Kohorten: Mittleres Follow-Up 1 Jahre Durchschnittliche eGFR: 63 mL/min/1,73m^2 55% mit einer ACR ≥30 mg/g (bzw. Proteinurie im Dipstick ≥1+) AKI-Ereignisse: 2.087 (2,6%) - Eine geringere eGFR und eine höhere ACR wiesen in allen Kohorten eine ausgeprägte Assoziation mit einer AKI auf. Im Vergleich zu einer eGFR von 80 mL/min/1,73m^2 betrug das HR für eine AKI bei einer eGFR von 45 mL/min/1,73m^2 3,35 (95%-KI: 2,75 bis 4,07). Im Vergleich zu einer ACR von 5 mg/g lag das AKI-HR bei einer ACR von 300 mg/g bei 2,73 (95%-KI: 2,18 bis 3,43). - Höheres Alter, männliches Geschlecht und afroamerikanische Abstammung waren bei einer Nierenfunktion im Normbereich mit einem erhöhten AKI-Risiko assoziiert, jedoch war dieser Effekt bei erniedrigter eGFR (ältere und männliche Patienten) oder erhöhter ACR (ältere Patienten) weniger stark ausgeprägt. Schlussfolgerungen: Eine verminderte eGFR und eine erhöhte ACR sind durchgängig gewichtige Risikofaktoren für eine AKI, während der Zusammenhang zwischen AKI und Alter, Geschlecht oder Rasse in fortgeschrittenen Stadien der CKD weniger ausgeprägt sein könnte.
Inker et al. GFR Decline as an Alternative End Point to Kidney Failure in Clinical Trials: A Meta-analysis of Treatment Effects From 37 Randomized Trials. Am J Kidney Dis. 2014 Dec;64(6): 848-59. [193]	Einleitung: Es gibt ein ausgeprägtes Interesse daran, die etablierten Endpunkte (Verdoppelung des Serum-Kreatinins [resultierend in einer 57%igen Verminderung der eGFR], Nierenversagen) durch alternative Endpunkte zu ersetzen. Zielsetzung: - Überprüfung der Übereinstimmung der Behandlungseffekte auf die etablierten und alternativen Endpunkte im Rahmen einer Metaanalyse klinischer Studien. - Eine von vier Untersuchungen zur Validierung alternativer Endpunkte Methodik/ Design: - Diagnostischer Test o Index-Test waren die alternativen Endpunkte Verminderung der eGFR um 20, 30, 40 und 57% innerhalb der Studie während einer Studiendauer von 12, 18 oder 24 Monaten o Referenz-Test: Zeit bis zum Nierenversagen (bzw. bei behandelten Patienten bis zur ESRD) oder der Verdoppelung des Serum- Kreatinins Patienten & Fallzahl: - 9.488 Teilnehmer aus 37 randomisierten und kontrollierten Studien zur Progression

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	der CKD. Ergebnisse: - Innerhalb eines medianen Follow-Up von 3,6 Jahren wurden 3.070 etablierte Endpunkte dokumentiert. - Die Zahl der erreichten alternativen Endpunkte war größer für geringere vs. ausgeprägtere Verminderungen der eGFR, und für längere im Vergleich zu kürzeren Follow-Up-Zeiten. - Das HR für die alternativen vs. den etablierten Endpunkt lag für o 40% verminderte eGFR: zwischen 0,91 (0,64-1,43) und 1,12 (0,89-1,40) o 30% verminderte eGFR: zwischen 0,88 (0,63-1,39) to 1.15 (0,88-1,54) Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse sprechen, gemeinsam mit den anderen drei Analysen der Arbeitsgruppe, unter bestimmten Umständen für die Verwendung einer bestätigten eGFR – Verminderung von 40% und möglicherweise auch 30% als ein Endpunkt in Studien zur Progression der Nierenerkrankung.
Inker et al. Early Change in Proteinuria as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression: An Individual Patient Meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2014 Jul;64(1):74-85. [194]	Einleitung: Chronisches Nierenversagen ist angesichts zunehmender Prävalenz, schlechter Prognose und hoher Behandlungskosten ein wichtiges Problem für das öffentliche Gesundheitswesen. Früherkennung ist aus diesen Gründen entscheidend. Der klinische Endpunkt einer Verdoppelung des Serum-Kreatinins wird jedoch oft erst nach zehn Jahren oder mehr erreicht. Für die Annahme, dass eine frühe Veränderung der Proteinurie ein valider Surrogatmarker für die Progression einer Nierenerkrankung sein könnte, gibt es bisher nur vorläufige, empirische Evidenz. Zielsetzung: - Überprüfung der Eignung der frühen Proteinurie als Surrogatmarker für klinische Studien zur Progression der Nierenerkrankung Methodik/ Design: - Metaanalyse von individuellen Patientendaten aus randomisierten klinischen Studien - Bewertung der Proteinurie als Prädiktor für ein klinisches Outcome (Verdoppelung des Serum-Kreatinins, ESRD oder Tod) - Frühe Proteinurie war definiert als Veränderung der Proteinexkretion im 24 h Urin zwischen Baseline und erstem Follow-Up Patienten & Fallzahl: - 9.008 Teilnehmer aus 32 randomisierten klinischen Studien zu fünf verschiedenen Interventionen (Renin-Angiotensin-System-Blockade, Calcium-Kanalblocker, intensive Blutdrucksenkung, proteinarme Ernährung, immunsuppressive Therapie) Ergebnisse: - Ein früher Abfall der Proteinurie war bei allen fünf Interventionen mit einem

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	verminderten Risiko für ein klinisches Outcome verbunden (gepooltes HR 0,74 für 50% verminderte Proteinurie), bei höheren Ausgangswerten war die Assoziation ausgeprägter. - Die statistische Power reichte jedoch nicht aus, um weitergehende Aussagen zu treffen. Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse bieten weitere Anhaltspunkte für die Verwendung der frühen Verminderung der Proteinurie als Surrogat-Endpunkt, reichen jedoch nicht aus, um die Validität dieses Surrogats in allen Settings zu etablieren.
James et al. A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Diabetes Mellitus, and Hypertension With Acute Kidney Injury. Am J Kidney Dis. 2015 Oct;66(4):602-12. [195]	Einleitung: Chronisches Nierenversagen und Proteinurie sind bei HIV-Patienten mit einem negativen Outcome assoziiert. Eine geringgradige Albuminexkretion im Urin (Mikroalbuminurie) war bei anderen Patientengruppen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, eine Bestimmung gehört bei Diabetikern zur Routine. Auch bei HIV-Patienten wurde eine gestiegen Prävalenz von Mikroalbuminurie beschrieben, bisher ist jedoch die prognostische Bedeutung dieses Befundes nicht klar. Zielsetzung: - Überprüfung des Risikos einer AKI abhängig von eGFR, Albuminurie, An- oder Abwesenheit von Diabetes oder Bluthochdruck - Überprüfung, ob Diabetes oder Bluthochdruck die Assoziation von eGFR und Albuminurie (gemessen als ACR) mit AKI beeinflussen. Methodik/ Design: - Metaanalyse von Kohortenstudien (8 in der Normalbevölkerung, 5 CKD-Kohorten), die am CKD Epidemiology Consortium teilnehmen - Bestimmung der AKI-Fälle basierend auf ICD9 (Code 584.x) oder ICD10 (Code N17.0 mit Hospitalisierung) Patienten & Fallzahl: - Teilnehmer aus der Normalbevölkerung; 79.519 Teilnehmer mit CKD Ergebnisse: - Normalbevölkerungskohorten: Mittleres Follow-Up 4-13 Jahre Prävalenz von Diabetes: 4-34% Prävalenz von Bluthochdruck: 20-82% AKI-Ereignisse: 16.480; 0,2-6% entwickelten eine AKI - CKD-Kohorten: Mittleres Follow-Up 1-5 Jahre Prävalenz von Diabetes: 14-89% Prävalenz von Bluthochdruck: 42-93% AKI-Ereignisse: 2.087; 2-25% entwickelten eine AKI - Niedrige eGFR und erhöhte ACR waren unabhängig von Diabetes oder Bluthochdruck mit einem erhöhten AKI-Risiko assoziiert.

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	- Das HR für AKI war für Patienten mit Diabetes im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes unabhängig von der eGFR oder der ACR erhöht. - Das HR für AKI war für Patienten mit Bluthochdruck im Vergleich zu Patienten ohne Bluthochdruck bei einer eGFR >60mL/min/1,73m^2 erhöht Schlussfolgerungen: Eine verminderte eGFR und eine erhöhte ACR sind mit einem höheren AKI-Risiko assoziiert, unabhängig davon, ob Diabetes oder Bluthochdruck vorliegen.
Mocroft et al. Deteriorating renal function and clinical outcomes in HIV-positive persons. AIDS. 2014 Mar 13;28(5):727-37. [196]	Einleitung: Für das klinische Management und das Monitoring von HIV-Patienten wären weitere Informationen zum Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und klinischen Ereignissen (tödliche/ nicht-tödliche AIDS-Ereignisse, non-AIDS-Ereignisse, Gesamtmortalität) hilfreich. Darüber hinaus böten diese Informationen die Möglichkeit, HIV-spezifische Risikoprognose-Scores wie den von EuroSIDA oder Veterans Aging Cohort Study weiter zu verfeinern. Zielsetzung: - Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der aktuellen eGFR oder der Zeit des Follow-Up mit einer eGFR ≤60 mL/min (%FU) und klinischen Ereignissen (tödliche/ nicht-tödliche AIDS-Ereignisse, non-AIDS-Ereignisse, Gesamtmortalität) Methodik/ Design: - Analyse aller Teilnehmer in EuroSIDA, für die mindestens eine eGFR-Messung nach dem 1. Januar 2004 vorlag Patienten & Fallzahl: - 12.155 Patienten mit 61.425 Patientenjahre Follow-Up Ergebnisse: - Nach Adjustierung für Risikofaktoren war eine aktuelle eGFR von ≤30 mL/min ein starker Prädiktor für Tod (aIRR: 4,35; 95%-KI: 3,20–5,91) und non-AIDS Ereignisse (aIRR: 3.63; 95%-KI: 2,57–5,13), der Zusammenhang mit AIDS war weniger ausgeprägt (aIRR: 1,45; 95%-KI 1,01–2,08). - Das %FU mit eGFR ≤60 mL/min war (ebenfalls nach Adjustierung) mit einer um 22% gestiegenen Inzidenz für Tod (aIRR 1,22 pro 10% länger; 95%-KI: 1,18–1,27), einer um 13% gestiegenen Inzidenz von non-AIDS-Ereignissen (95%-KI: 1,08–1,18) und einer um 15% erhöhten Inzidenz von AIDS-Ereignissen (95%-KI: 1,06–1,24). Schlussfolgerungen: Aktuelle eGFR und %FU ≤60 mL/min waren bei HIV-Patienten mit Tod und non-AIDS-Ereignisse assoziiert. Unsere Ergebnisse betonen den Zusammenhang zwischen Nierenfunktionsstörungen und Morbidität/ Mortalität bei HIV-Patienten, wobei eine reverse Kausalität nicht ausgeschlossen werden kann.
Turin et al. One-Year Change in Kidney Function Is	Einleitung: 10-16% der Erwachsenen in Asien, Australien, Europa und Nordamerika sind von CKD betroffen. Bisherige Studien fokussierten auf Veränderungen der Nierenfunktion über

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
Associated with an Increased Mortality Risk. American journal of nephrology. 2012;36(1):41-9. [197]	einen relativ langen Zeitraum von 3 bis 10 Jahren. Über einen möglichen Zusammenhang der kurzfristigen Veränderung der eGFR mit der Gesamtmortalität ist bisher wenig bekannt. Zielsetzung: - Analyse des Zusammenhangs zwischen Veränderungen der Nierenfunktion (Verminderung oder Verbesserung) innerhalb eines Jahres und Mortalitätsrisiko. Methodik/ Design: - Analyse der Daten von Erwachsenen aus Alberta (Kanada), für die in einer Labordatenbank ≥2 ambulante eGFR-Messungen innerhalb eines Jahres vorlagen - Veränderungen wurden wie folgt kategorisiert: sicherer Abfall (Veränderung der CKD-Kategorie mit ≥25% Abfall der GFR), unsicherer Abfall (Veränderung der CKD-Kategorie mit <25% Abfall der GFR), stabil/ unsichere Verbesserung (Veränderung der CKD-Kategorie mit <25% Anstieg der GFR), sichere Verbesserung (Veränderung der CKD-Kategorie mit ≥25% Anstieg der GFR) Patienten & Fallzahl: - 598.397 Erwachsene mit mindestens zwei Messungen im Abstand von 6 bis 12 Monaten Ergebnisse: - Bei 74,8% der Patienten war die Nierenfunktion über 1 Jahr stabil; bei 3,3% kam es zu einem sicheren Abfall der eGFR und bei 3,7% zu einer sicheren Verbesserung - Patienten mit Veränderungen der eGFR hatten nach Adjustierung für Ausgangs-GFR, Proteinurie und Kovariablen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (bei sicherem Abfall der eGFR: HR 1,89 [95%-KI: 1,83 bis 1,95]; bei sicherer Verbesserung der eGFR: HR 1,51 [95%-KI: 1,46 bis 1,56]) Schlussfolgerungen: Eine Veränderung der eGFR um mindestens 25% innerhalb eines Jahres ist unabhängig von der Richtung mit einem substantiellen erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert.
Astor et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. Kidney international. 2011 Jun;79(12):1331-40. [198]	Einleitung: Dies ist die vierte einer Reihe von Metaanalysen des CKD Konsortiums zur Bedeutung der eGFR und der Albuminurie auf die Prognose CKD. Zielsetzung: - Untersucht wurde der mögliche Zusammenhang zwischen einem Abfall der eGFR, erhöhter Albuminurie und ESRD bzw. Mortalität. Methodik/ Design: - Gemeinschaftliche Metaanalyse von 13 CKD-Kohorten Patienten & Fallzahl: - Insgesamt 21.688 Patienten aus 14 Studien (darunter 6 kontrollierte Studien, 4

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	Beobachtungsstudien und 4 Studien, deren Teilnehmer anhand von Laboruntersuchungen identifiziert wurden) wurden in mindestens eine Analyse einbezogen Ergebnisse: - Innerhalb von 10 Studien, in denen die Mortalität erfasst wurde, kam es zu 4.374 Todesfällen. - Innerhalb von 8 für die Fragestellung ausgewerteten Studien fand sich (adjustiert für Albuminurie und eventuelle Störfaktoren) eine positive Assoziation zwischen einer geringeren eGFR und Mortalität; unterhalb einer Schwelle von 45 mL/min/1,73m^2 war eine um 15 mL/min/1,73m^2 verminderte eGFR signifikant mit Mortalität und ESRD assoziiert (HR von 1,47 bzw. 6,24), jedoch bei signifikanter Heterogenität der HR-Schätzungen. - Innerhalb der für die Fragestellung ausgewerteten Studien fand sich ebenfalls (nach Adjustierung für Risikofaktoren und eGFR) eine signifikante Assoziation zwischen Albumin- oder Protein/ Kreatinin-Ratio und Mortalität (gepoolte HR 1,40 ohne Hinweise auf eine signifikante Heterogenität) sowie zwischen Albumin- oder Protein/ Kreatinin-Ratio und ESRD (gepoolte HR 3,04; signifikante Heterogenität). Schlussfolgerungen: Eine geringere eGFR und eine schwerere Albuminurie sind unabhängige Prädiktoren für Mortalität und ESRD bei Patienten mit CKD. Die beobachteten Zusammenhänge sind konsistent mit den auf der eGFR basierenden Stadieneinteilungen der CKD und lassen vermuten, dass die Albuminurie weitere prognostische Informationen für Patienten mit CKD liefern kann.
Ando M et al. Urinary albumin excretion within the normal range is an independent risk for near-term development of kidney disease in HIV-infected patients. Nephrol Dial Transplant. 2011 Dec;26(12): 3923-9. [199]	Einleitung: Epidemiologische Studien lassen vermuten, dass eine frühzeitige Diagnose und Behandlung von Nierenerkrankungen die Zahl der dialysepflichtigen Patienten weltweit reduzieren könnte. Für HIV-infizierte Patienten fehlen solche Daten bisher. Zielsetzung: - Bestimmung der Prädiktoren für eine offensichtliche Nierenerkrankung Methodik/ Design: - Prospektive Kohortenstudie des Tokyo Metropolitan Komagome Hospitals über zwei Jahre mit HIV-Patienten ohne Hinweise auf eine bestehende Nierenerkrankung zu Baseline - Nierenerkrankung war definiert als Entwicklung einer Mikroalbuminurie (ACR ≥30 mg/g) oder Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung (eGFR <60 mL/min/1,73m^2) Patienten & Fallzahl: - 507 HIV-Patienten wurden eingeschlossen, 429 bis zum Ende nachverfolgt (davon 400 Männer) Ergebnisse:

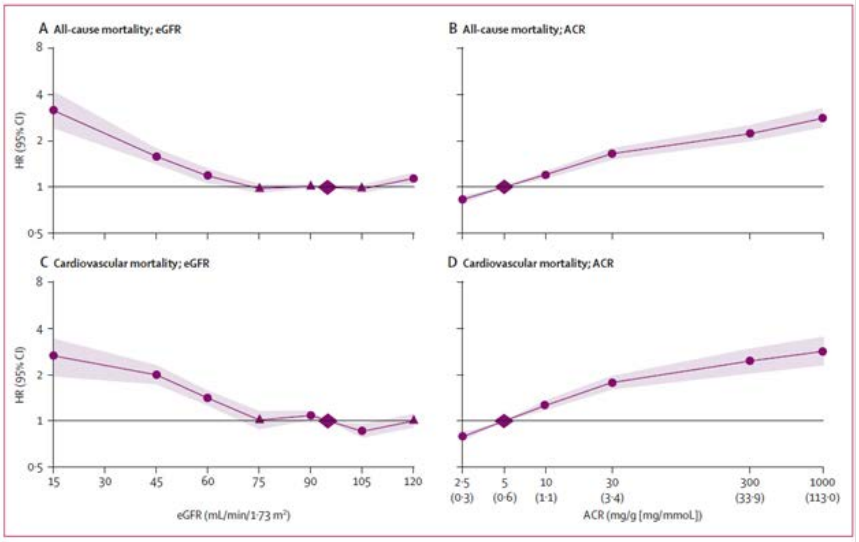
Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	- Innerhalb des Follow-Up von zwei Jahren lag die Inzidenz von Mikroalbuminurie bei 8,4% (n=36), von Nierenfunktionsstörungen bei 4,7% (n=20) und von beidem gleichzeitig bei 0,93% (n=4) - Prädiktoren für eine Mikroalbuminurie (multivariate Analyse) waren: Alter (HR 1,03; KI: 1,0 bis 1,07), Diabetes mellitus (HR 4,41; KI: 1,04 bis 16,1), HCV-Koinfektion (HR 7,91; KI: 1,56 bis 33,2), ACR 10-19 mg/g (HR 11,5; KI: 3,51 bis 52,6) und ACR 20-29 mg/g (HR 49,0; KI: 13,9 bis 236) - Prädiktoren für eine Nierenfunktionsstörung (multivariate Analyse) waren: Alter (HR 1,03; KI: 1,0 bis 1,12), Baseline eGFR 60-89 mL/min/1,73m^2 (HR 7,86; KI: 2,11 bis 51,5), ACR 10-19 mg/g (HR 3,88; KI: 1,28 bis 12,6), ACR 20-29 mg/g (HR 6,64; KI: 1,65 bis 16,3) und eine Therapie mit TDF und PI/r (HR: 7,17 (95%-KI: 2,57 bis 23,4) Schlussfolgerungen: Mittlere bis hohe Werte innerhalb des Normbereichs der Albuminurie stellen einen signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung einer offensichtlichen Nierenerkrankung dar und sollten engmaschig monitoriert werden.
Gansevoort et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. Kidney international. 2011 Jul;80(1):93-104. [200]	Einleitung: Verminderte eGFR und Albuminurie sind bekannte Risikofaktoren für eine ESRD. Die Datenlage zur Niere beschränkt sich weitgehend auf Patienten mit fortgeschrittener CKD, während für die Normalbevölkerung vor allem Daten zur kardiovaskulären oder Gesamtmortalität vorliegen. Zielsetzung: - Analyse des gemeinsamen Einflusses von eGFR und Albuminurie auf Nierenerkrankungen in Normalbevölkerung und Patienten mit erhöhtem Risiko Methodik/ Design: - Metaanalyse von 9 Kohorten aus der Normalbevölkerung und weiteren 8 Kohorten mit Patienten, die ein erhöhtes Risiko für CKD aufwiesen Patienten & Fallzahl: - 845.125 Teilnehmer aus den Kohorten der Normalbevölkerung - 173.892 Patienten aus den Hochrisiko-Kohorten Ergebnisse: - Normalbevölkerung: o kein Zusammenhang zwischen einer eGFR von 75-105 mL/min/1,73m^2 und dem Risiko einer ESRD o Bei einer durchschnittlichen eGFR von 60, 45 und 15 (im Vergleich mit 95 mL/min/1,73m^2) lag das HR bei 4, 29 und 454 (adjustiert für Albuminurie und kardiovaskuläre Risikofaktoren) o Albuminurie war linear (log/log) mit einem erhöhten Risiko für ESRD assoziiert. Das HR lag für 30, 300 und 1.000 mg/g (im Vergleich mit 5 mg/g) bei 5, 13 und 28.

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	o Albuminurie und eGFR waren ohne Hinweise für multiplikative Interaktion mit ESRD assoziiert. Ähnliche Assoziationen wurden für akute Nierenschädigungen und progressive CKD gefunden. - Hochrisikokohorte: o Vergleichbare Ergebnisse Schlussfolgerungen: Verminderte eGFR und erhöhte Albuminurie sind in der Normalbevölkerung und in Hochrisiko-Populationen Risikofaktoren für ESRD, akute Nierenschädigung und progressive CKD.
Perkins et al. GFR Decline and Mortality Risk among Patients with Chronic Kidney Disease. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN. 2011 Aug;6(8):1879-86. [201]	Einleitung: Abschätzungen zum Effekt der eGFR-Verminderung auf die Mortalität konzentrieren sich auf Patienten mit normaler Nierenfunktion oder bieten nur unzureichende Informationen zu den Faktoren, für die bereits ein Einfluss auf das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit CKD gezeigt wurde. Zielsetzung: - Untersuchung des Effekts einer eGFR-Verminderung auf das Überleben von Patienten in allgemeinmedizinischer Versorgung Methodik/ Design: - Retrospektive Analyse Patienten & Fallzahl: - 15.465 Patienten in Pennsylvania zwischen 2004-2009 Ergebnisse: - Die eGFR veränderte sich im Median für die Patienten im unteren, mittleren und oberen Terzil der eGFR-Veränderung um -4,8, -0,6 und +3,5 mL/min/1,73 m^2 pro Jahr. Das adjustierte HR für die Zeit bis zum Tod lag im unteren Terzil (sinkende eGFR) im Vergleich zum mittleren (stabile GFR) bei 1,84, für das obere Terzil (steigende eGFR) bei 1,42. Schlussfolgerungen: Die Veränderung der eGFR bietet neben den traditionellen Mortalitätsrisiko-Prädiktoren für CKD-Patienten zusätzliche prognostische Informationen. Der Nutzen einer Einbeziehung der eGFR-Veränderung in die Risikobewertung des Patienten sollte weiter untersucht werden.
Van der Velde et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A	Einleitung: Für Hochrisikopatienten wird ein CKD-Screening empfohlen; die Datenlage zur kombinierten und unabhängigen Assoziation von eGFR und Albuminurie mit kardiovaskulärer und Gesamtmortalität ist jedoch begrenzt. Offene Fragen sind unter anderem der optimale Wert für eine Albuminurie als Marke einer Nierenschädigung und die Berücksichtigung der Albuminurie im fünfstufigen, eGFR-basierten Grading-System für Nierenschäden.

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. Kidney international. 2011 Jun;79(12):1341-52. [202]	Zielsetzung: - Untersuchung des Zusammenhangs von eGFR und Albuminurie (unabhängig und in Kombination) mit kardiovaskulärer und Gesamtmortalität Methodik/ Design: - Gemeinschaftliche Metaanalyse von 10 Kohorten mit Hochrisiko-Patienten Patienten & Fallzahl: - 266.975 Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine CKD (definiert als Bluthochdruck, Diabetes oder kardiovaskuläre Erkrankung) Ergebnisse: - Das Gesamtmortalitätsrisiko stieg bei einer eGFR von 60 mL/min/1,73m^2 auf 1,03 (HR), bei 45 mL/min/1,73m^2 auf 1,38 und bei 15 mL/min/1,73m^2 auf 3,11 – jeweils im Vergleich zu einer eGFR von 95 mL/min/1,73m^2 - Albuminurie war linear (log/log) mit einem erhöhten Risiko für Mortalität assoziiert. - Im Vergleich zu einer ACR von 5 mg/g lagen das adjustierten HR für eine ACR von 10, 30 und 300 mg/g bei 1,08, 1, 38 und 2,16. Die Ergebnisse für den Dipstick waren mit denen für die ACR vergleichbar. - eGFR und ACR waren multiplikativ mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert, ohne Hinweise auf eine Interaktion. Die Resultate für die kardiovaskuläre Mortalität waren ähnlich. Schlussfolgerungen: Eine verminderte eGFR und eine erhöhte Albuminurie sind Risikofaktoren für kardiovaskuläre und Gesamtmortalität bei Patienten mit hohem Risiko für eine Nierenerkrankung.
Al-Aly et al. Rate of Kidney Function Decline Associates with Mortality. Journal of the American Society of Nephrology: JASN. 2010 Nov;21(11): 1961-9. [203]	Einleitung: CKD ist eine häufige Erkrankung, von der >26 Millionen US-Amerikaner betroffen sind. Klassifikation und Graduierung deuten auf eine chronisch-progressive Erkrankung, allerdings ist die Progredienz der CKD individuell unterschiedlich, und es gibt nur wenig longitudinale Daten zu den Determinanten der Progression der CKD. Die Mortalität von Patienten mit CKD ist hoch, CKD ist ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Mortalität und Mortalität jeglicher Ursache. Zielsetzung: - Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Dynamik der Verschlechterung der Nierenfunktion und Tod - Charakterisierung von Prädiktoren für Krankheitsprogression Methodik/ Design: - Retrospektive Kohorte auf Basis der nationalen Daten des Department of Veterans Affairs - Longitudinale Analyse

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	Patienten & Fallzahl: - Patienten mit rheumatoider Arthritis und CKD im Frühstadium, definiert als eGFR 45-60 mL/min; n=4.171 - Kategorisierung in vier Gruppen (keine Progression, milde [definiert als Abfall der eGFR zwischen 0-1 mL/min pro Jahr], moderate [Abfall 1-4 mL/min pro Jahr] und schwere [Abfall >4 mL/min pro Jahr] Progression) - Referenzgruppe: Patienten mit leichter Progression Ergebnisse: - Bei 1.604 Patienten (38%) blieb die Nierenfunktion stabil, bei 426 (10%), 1.147 (28%), und 994 (24%) kam es zu einer leichten, moderaten oder schweren Progression - Periphere arterielle Erkrankung (PAD) war ein signifikanter Prädiktor für eine moderate Progression (OR: 1,512; 95%-KI-] 1,016 bis 2,248). Schwarze Abstammung, Bluthochdruck, Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen und PAD waren Prädiktoren für eine schwere Progression - Innerhalb des medianen Follow-Up von 5,7 Jahren war das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit einer schweren Progression im Vergleich zu Patienten mit leichter Progression signifikant erhöht (HR 1,54; 95%-KI 1,30 bis 1,82); ein ähnlicher Trend war bei Patienten mit moderater Progression zu sehen (HR 1,10; 95%KI 0,98 bis 1,30). Schlussfolgerungen: Die Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit CKD Grad 3 ist individuell unterschiedlich (keine Veränderung bei 38% der Patienten); die Analyse zeigt eine unabhängige und graduierte Assoziation zwischen Verschlechterung der Nierenfunktion und Mortalität. Die Integration der Dynamik der Verschlechterung der Nierenfunktion in die Definition der CKD könnte zu einer akkurateren Beschreibung von individuellem Krankheitsstatus und Mortalitätsrisiko führen.
Hemmelgarn et al. Relation Between Kidney Function, Proteinuria, and Adverse Outcomes. Jama. 2010 Feb 3;303(5):423-9. [204]	Einleitung: Die im Jahr 2010 aktuellen Leitlinien teilen die Stadien der CKD auf Basis der eGFR ein; das Vorhandensein und die Schwere einer Proteinurie werden nicht berücksichtigt. Eine geringe eGFR und Proteinurie treten nicht zwingend gemeinsam auf und sollten daher gemeinsam zur Risikoabschätzung genutzt werden. Zielsetzung: - Untersuchung der Assoziation zwischen verminderter GFR, Proteinurie und ungünstigem klinischem Outcome (definiert als Gesamtmortalität, Myokardinfarkt oder Progression zum Nierenversagen) Methodik/ Design: - Kohortenstudie mit Teilnehmern, für die im Zeitraum 2002-2007 in einer provinzweiten Labordatenbank Angaben zur eGFR und Proteinurie (Dipstick) vorlagen

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	Patienten & Fallzahl: - 920.985 Teilnehmer aus Alberta (Kanada) mit mindestens einer ambulanten Serum-Kreatinin-Bestimmung Ergebnisse: - 89,1% der Teilnehmer wiesen eine eGFR von 60 mL/min/1,73m^2 oder mehr auf - 27.959 (3%) der Teilnehmer starben innerhalb des medianen Follow-Up von 35 Monaten - Die Mortalität von Patienten mit schwerer Proteinurie und einer eGFR ≥60 mL/min/1,73m^2 war im Vergleich zu Patienten mit normaler Proteinexkretion und einer eGFR von 45-59,9 mL/min/1,73m^2 erhöht (Rate pro 1.000 Patientenjahre: 7,2 [95%-KI: 6,6 bis 7,8] vs. 2,9 [95%-KI: 2,7 bis 3,0]) - Die Ergebnisse für die Hospitalisierung mit akutem Myokardinfarkt, ESRD und Verdopplung des Serum-Kreatinins waren vergleichbar mit den Ergebnissen für die Gesamtmortalität. - Die Ergebnisse für die Albumin/ Kreatinin-Ratio waren mit den Ergebnissen für die Proteinurie vergleichbar. Schlussfolgerungen: Das Risiko für Gesamtmortalität, Myokardinfarkt oder Progression zum Nierenversagen, das mit einer bestimmten eGFR assoziiert ist, ist unabhängig erhöht, wenn eine schwerere Proteinurie vorliegt.
Matsushita et al. (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium) Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet. 2010 Jun 12;375(9731):2073-81. [64]	Einleitung: 10-16% der Erwachsenen in Asien, Australien, Europa und Nordamerika sind von CKD betroffen und haben damit ein erhöhtes Risiko für Mortalität, kardiovaskuläre Erkrankungen und Progression zum Nierenversagen. Albuminurie und eine verminderte eGFR sind bekannte Marker für eine CKD. Es gibt jedoch Bedarf für eine zusammenfassende Untersuchung zu möglichen Interaktionen zwischen eGFR und Albuminurie als Marker, vor allem in Analysen, die zwischen jüngeren und älteren Patienten unterscheiden. Zielsetzung: - Untersuchung des Zusammenhangs von eGFR und Albuminurie (unabhängig und in Kombination) mit kardiovaskulärer und Gesamtmortalität Methodik/ Design: - Gemeinschaftliche Metaanalyse von Kohorten aus der Normalbevölkerung mit mindestens 1.000 Teilnehmern und Baseline-Informationen zu eGFR und Albumin im Urin. Patienten & Fallzahl: - 105.872 Teilnehmer mit 730.577 Personenjahren Follow-Up mit Messungen der ACR - 1.128.310 Teilnehmer mit 4.732.110 Personenjahren Follow-Up mit Dipstick-Messungen

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	Ergebnisse:  - eGFR: das adjustierte HR für Mortalität lag bei einer eGFR von 60, 45 oder 15 mL/min/1,73m^2 bei 1,18, 15,7 und 3,14 - ACR: die ACR war linear mit Mortalitätsrisiko assoziiert (log/log-Darstellung) - eGFR und ACR waren multiplikativ mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert, ohne Hinweise auf eine Interaktion Schlussfolgerungen: Eine eGFR von weniger als 60 mL/min/1,73m^2 und eine ACR von 1,1 mg/mmol (10 mg/g) oder mehr waren unabhängige Prädiktoren für die Mortalität in der Normalbevölkerung.
Wyatt et al. Microalbuminuria Is Associated With All-Cause and AIDS Mortality in Women With HIV Infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010 Sep;55(1):73-7. [205]	Einleitung: Chronisches Nierenversagen und Proteinurie sind bei HIV-Patienten mit einem negativen Outcome assoziiert. Eine geringgradige Albuminexkretion im Urin (Mikroalbuminurie) war bei anderen Patientengruppen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, eine Bestimmung gehört bei Diabetikern zur Routine. Auch bei HIV-Patienten wurde eine gestiegen Prävalenz von Mikroalbuminurie beschrieben, bisher ist jedoch die prognostische Bedeutung dieses Befundes nicht klar. Zielsetzung: - Überprüfung der Mikroalbuminurie als prognostischer Marker Methodik/ Design: - Laufende prospektive Kohortenstudie mit HIV-positiven und seronegativen Frauen (Women's Interagency HIV Study) - Proteinurie und semiquantitative Bestimmung der Mikroalbuminurie bei zwei aufeinander folgenden Besuchen Patienten & Fallzahl: - 1.547/2.059 HIV-positive Frauen aus fünf Metropolregionen in den USA, die zwischen Oktober 1994 und November 1995 eingeschlossen wurden und für die

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	mindestens zwei Urinproben zur Verfügung standen Ergebnisse: - Bei Einschluss in die Kohorte: Nur 1% der Frauen erhielt eine antiretrovirale Therapie, 3,7% mit bestätigter Proteinurie, 4,1% mit bestätigter Mikroalbuminurie, 10,7% mit nicht-bestätigter Albuminurie - Innerhalb des Follow-Up (Median 2,1 Jahre): 135 Todesfälle (davon 97 aufgrund von AIDS) - Alle Frauen mit Proteinurie wiesen im Vergleich zu HIV-positiven Frauen ohne Proteinurie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf (alle Ursachen und AIDS-bedingt): o Nicht-bestätigte Albuminurie: HR 3,4 (95%-KI: 2,2 bis 5,2) o Bestätigte Mikroalbuminurie: HR 3,9 (95%-KI: 2,1 bis 7,0) o Bestätigte Proteinurie: HR 5,8 (95%-KI: 3,4 bis 9,8) - Das erhöhte Mortalitätsrisiko blieb auch nach Adjustierung bestehen: o Nicht-bestätigte Albuminurie: HR 2,0 (95%-KI: 1,2 bis 3,2) o Bestätigte Mikroalbuminurie: HR 1,9 (95%-KI: 1,0 bis 3,8) o Bestätigte Proteinurie: HR 2,8 (95%-KI: 1,5 bis 5,2) Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die Bestimmung der Mikroalbuminurie bei der Identifizierung von Patient(inn)en mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko hilfreich sein könnte. Die Autoren identifizierten einen graduellen Zusammenhang zwischen Albuminurie und Mortalitätsrisiko (alle Ursachen und AIDS).
Matsushita et al. Change in Estimated GFR Associates with Coronary Heart Disease and Mortality. Journal of the American Society of Nephrology: JASN. 2009 Dec;20(12): 2617-24. [206]	Einleitung: Die Nierenfunktion ist ein prädiktiver Faktor für kardiovaskuläre und Gesamtmortalität, über den Zusammenhang zwischen eGFR und klinischen Ergebnissen ist jedoch wenig bekannt. Zielsetzung: - Prüfung, ob Veränderungen der eGFR über drei und neun Jahre mit einem Risiko für KHK und Gesamtmortalität assoziiert sind. Methodik/ Design: - Analyse der GFR-Veränderungen über drei und neun Jahre (adjustiert und nicht-adjustiert) Patienten & Fallzahl: - 13.029 Teilnehmer der Atherosclerosis Risk in Communities-Studie (USA) Ergebnisse: - Das Quartil der Teilnehmer mit der größten jährlichen Verminderung der eGFR (≥5,65 %) hatte ein signifikant erhöhtes Risiko für KHK und Gesamtmortalität (HR

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	von 1,30 [95%-KI: 1,11 bis 1,52] bzw. 1,22 [95%-KI: 1,06 bis 1,41]) verglichen mit dem dritten Quartil (jährlicher Abfall der eGFR um 0,33-0,47%). Die Ergebnisse für die Veränderungen über 9 Jahre waren ähnlich. - Wurde bei der zweiten verwendeten eGFR für Kovariablen adjustiert, war die Assoziation mit KHK, aber nicht mit der Gesamtmortalität reduziert. Schlussfolgerungen: Ein steilerer Abfall der eGFR als durchschnittlich ist mit einem erhöhten KHK-Risiko und einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert.
Shlipak et al. Rapid Decline of Kidney Function Increases Cardiovascular Risk in the Elderly. Journal of the American Society of Nephrology: JASN. 2009 Dec;20(12): 2625-30. [207]	Einleitung: Eine CKD ist ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Das Verständnis des Zusammenhangs zwischen der Nierenfunktion und kardiovaskulären Erkrankungen ist aufgrund der Tatsache, dass die Nierenfunktion oft nur zu einem Zeitpunkt gemessen wird, begrenzt. So kann nicht zwischen Patienten mit einer verminderten, aber stabilen eGFR und Patienten mit einer verminderten und weiter fallenden eGFR unterschieden werden. Zielsetzung: - Analyse des möglichen Zusammenhangs der Dynamik der eGFR-Verminderung mit der Inzidenz von Herzversagen, Myokardinfarkt, Schlaganfall und peripherer arterieller Erkrankung. Methodik/ Design: - Retrospektive Analyse der Daten der Cardiovascular Health Study, in die zwischen 1989 und 1993 in vier US-Gemeinden ältere Patienten eingeschlossen und bis 2005 nachverfolgt wurden - Schneller Abfall der $eGFR_{cysC}$ war definiert als >3 mL/min/1,73m^2 im Jahr Patienten & Fallzahl: - 4.380 Teilnehmer der Cardiovascular Health Study mit wiederholten Messungen von Kreatinin und Cystatin C. Ergebnisse: - Bei 1.083 Patienten (24%) kam es zu einem schnellen Abfall der Nierenfunktion. Die Inzidenz für alle kardiovaskulären Ereignisse war bei diesen Patienten signifikant (p<0,001) erhöht. Nach Adjustierung blieb das erhöhte Risiko für Herzversagen (HR: 1,32; 95%-KI: 1,13 bis 1,53), Myokardinfarkt (HR: 1,48; 95%-KI: 1,21 bis 1,83) und PAD (HR: 1,67; 95%-KI: 1,02 bis 2,75)bestehen – jedoch nicht für Schlaganfall (HR: 1,19; 95%-KI: 0,97 bis 1,45). - Die Assoziation zwischen einem schnellen eGFR-Abfall und Herzversagen, Myokardinfarkt oder PAD war unabhängig davon, ob eine CKD vorlag oder nicht. Schlussfolgerungen: Eine abnehmende Nierenfunktion ist mit erhöhten Risiken für Herzversagen, Myokardinfarkt und periphere arterielle Erkrankungen verbunden.

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
Rifkin et al. Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults. Arch Intern Med. 2008 Nov 10;168(20): 2212-8. [208]	Einleitung: Eine verminderte Nierenfunktion ist bei älteren Patienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. Es ist bisher nicht geklärt, ob longitudinale Verminderungen der Nierenfunktion bei älteren Patienten unabhängig mit einer erhöhten kardiovaskulären oder Gesamtmortalität assoziiert sind. Kreatinin-basierte Berechnungen der eGFR berücksichtigen zwar die altersabhängigen Veränderungen im Serum-Kreatinin, die Genauigkeit bei älteren Patienten wird aber kritisch hinterfragt. Cystatin C ist ein alternativer Marker, der in früheren Studien bereits eine deutlichere Assoziation mit kardiovaskulären Ereignissen und Gesamtmortalität gezeigt hat als die Kreatinin-basierte eGFR. Zielsetzung: - Analyse des Zusammenhangs zwischen kardiovaskulären Ereignissen/Gesamtmortalität und eGFR (Kreatinin- und Cystatin C-basiert) - Vergleich des prädiktiven Werts der beiden eGFR-Berechnungen Methodik/ Design: - Retrospektive Analyse im Rahmen der Cardiovascular Health Study, in die zwischen 1989 und 1993 in vier US-Gemeinden ältere Patienten eingeschlossen und bis 2005 nachverfolgt wurden - Schneller Abfall der eGFR war definiert als >3 mL/min/1,73m^2 im Jahr Patienten & Fallzahl: - 4.380 Teilnehmer (65 Jahre und älter) Ergebnisse: - Ein schneller Abfall der eGFR war in allen Subgruppen (Alter, Geschlecht, Ethnie, prävalente KHK, Nierenfunktion) mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Dies traf für die Kreatinin- und die Cystatin-basierte Berechnungsmethode zu. Schlussfolgerungen: Ein schneller Abfall der eGFR ist bei älteren Patienten unabhängig von der Ausgangs-eGFR und anderen demografischen Variablen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und Gesamtmortalität assoziiert.
Ishani et al. Association of Single Measurements of Dipstick Proteinuria, Estimated Glomerular Filtration Rate, and Hematocrit with 25-Year Incidence of End-Stage Renal Disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial.	Einleitung: Das Wissen über frühe Marker für die Entwicklung einer ESRD ist begrenzt. Langzeitstudien wie die Multiple Risk Factor Intervention Study konnten zeigen, dass Bluthochdruck, Diabetes und schwarze Abstammung Risikofaktoren für ESRD sind, die Nierenfunktion zu Studienbeginn wurde jedoch nicht überprüft. Zielsetzung: - Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Risiko für ESRD und Proteinurie, eGFR und Hämatokrit über 25 Jahre Methodik/ Design:

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
Journal of the American Society of Nephrology: JASN. 2006 May;17(5): 1444-52. [209]	- Retrospektive Analyse von Daten aus der Multiple Risk Factor Intervention Study - Primäres Outcome: ESRD (definiert als Hämodialyse, Peritonealdialyse oder Nierentransplantation) Patienten & Fallzahl: - 12.866 Männer ohne Nierenerkrankung mit erhöhtem kardialem Risiko (Einschluss 1973-1975; Follow-Up bis 1999) Ergebnisse: - 213 Patienten entwickelten eine ESRD (176 Nierentransplantationen, 37 Todesfälle aufgrund von Nierenerkrankungen) - Prädiktoren für eine ESRD waren Proteinurie (Dipstick von 1+ (HR: 3,1 [95%-KI: 1,5 bis 5,4]) oder ≥2+ (HR: 15,7 [95%-KI: 10,3 bis 23,9]) und eine eGFR <60 mL/min/1,73m^2 - In der bivariaten Analyse war das Risiko für eine ESRD bei Patienten mit einer eGFR <60 mL/min/1,73m^2 und einer Proteinurie von ≥2+ 41-fach erhöht - Es gab keine Assoziation zwischen Hämatokrit und ESRD - Weitere unabhängige Faktoren für eine ESRD waren Alter, Rauchen, Bluthochdruck, erniedrigtes HDL und Nüchternglukose Schlussfolgerungen: Bei Männern mittleren Alters mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, aber ohne manifeste kardiovaskuläre oder renale Erkrankung, waren eine eGFR <60 mL/min/1,73m^2 und Proteinurie (Nachweis via Dipstick) Prädiktoren für die spätere Entwicklung einer ESRD.
Gorodetskaya et al. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. Kidney international. 2005 Dec;68(6):2801-8. [69]	Einleitung: In den USA leben 400.000 Menschen mit ESRD, die meisten sind dialysepflichtig, die Mortalität liegt bei mehr als 20%/Jahr, häufige Krankenhausaufenthalte sind notwendig. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität von dialysepflichtigen Patienten signifikant reduziert ist. Für Patienten mit CKD, aber ohne Dialysepflicht, gibt es hingegen nur wenige Daten. Zielsetzung: - Untersuchung der Lebensqualität von Personen mit verschiedenen Stadien einer CKD Methodik/ Design: - Verwendete Tests: Time Trade-Off Fragebogen als strukturiertes Interview, Health Utilities Index -3, Kidney Disease Quality of Life Short Form 36 - Gepoolte Daten aus zwei Studien: - Querschnitt-Pilotprojekt in Vorbereitung der Teilnahme an einer Kohortenstudie (Chronic Renal Insufficiency Cohort) - Longitudinale Studie bei Patienten mit eGFR <30 mL/min/1,73m^2.

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	Patienten & Fallzahl: - 205 Patienten, davon 115 in der longitudinalen Studie mit 2 bis 8 Befragungen innerhalb von 2 Jahren Ergebnisse: - Die mittleren Scores aller Tests gaben Hinweise auf einen beachtlichen Verlust an Funktionsfähigkeit und Wohlbefinden im Vergleich zur Normalbevölkerung. In der Querschnittanalyse war eine schwerere Nierenfunktionseinschränkung mit signifikant geringeren Scores (in den Bereichen Körperliche Funktion, Belastung aufgrund der Nierenerkrankung und Auswirkungen der Nierenerkrankung) im Kidney Disease Quality of Life Short Form 36 verbunden. Die Nierenfunktion war signifikant assoziiert mit dem Time Trade-Off Fragebogen und dem Health Utilities Index-3, diese Assoziation war jedoch weniger deutlich nach Adjustierung für Diabetes. Eine Verminderung der eGFR führte zu signifikanten Änderungen in der Belastung durch die Nierenerkrankung (Veränderung um 5 Punkte pro Jahr pro mL/min/1,73m^2 Verlust an eGFR). Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogene Lebensqualität und zum Time Trade-Off Fragebogen sind bei Patienten bei CKD besorgniserregend schlecht. Self-reported Outcome-Daten sollten für gesundheitspolitischen Entscheidungen für diese Population berücksichtigt werden.
Go et al. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. The New England journal of medicine. 2004 Sep 23;351(13):1296-305. [210]	Einleitung: Patienten mit ESRD haben ein erhöhtes Risiko für Tod, kardiovaskuläre Erkrankungen und ein großer Teil benötigt fachärztliche Versorgung. Das Wissen über diese Risiken bei Patienten, die noch nicht dialysepflichtig sind, ist jedoch begrenzt. Zielsetzung: - Analyse der multivariablen Assoziation zwischen der eGFR und den Risiken für Tod, kardiovaskuläre Ereignisse und Hospitalisierungen. Methodik/ Design: - Berechnung der longitudinalen GFR bei Erwachsenen in einem großen integrierten Versorgungssystem (Kaiser Permanente, Nordkalifornien), bei denen zwischen 1996 und 2000 das Serum-Kreatinin bestimmt wurde. Patienten & Fallzahl: - 1.120.295 Erwachsene Ergebnisse: - Innerhalb des medianen Follow-Up von 2,84 Jahren begannen 3.171 Teilnehmer mit einer Erhaltungsdialyse, 329 wurden nierentransplantiert. - Das adjustierte Risiko für Tod lag bei 1,2 für Patienten mit einer eGFR von 45-59 mL/min/1,73m^2, bei 18, für eine eGFR von 30-44 mL/min/1,73m^2, bei 3,2 für eine eGFR von 15-29 mL/min/1,73m^2 und bei 5,9 bei einer eGFR

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<15 mL/min/1,73m^2. - Das adjustierte HR für kardiovaskuläre Ereignisse stieg mit sinkender eGFR von 1,4 auf 2,0, 2,8 und 3,4. Schlussfolgerungen: Zwischen einer verminderten eGFR und dem Risiko für Tod, kardiovaskuläre Ereignisse und Hospitalisierung bestand eine unabhängige graduelle Assoziation.
Iseki et al. Relationship Between Predicted Creatinine Clearance and Proteinuria and the Risk of Developing ESRD in Okinawa, Japan. Am J Kidney Dis. 2004 Nov;44(5): 806-14. [211]	Einleitung: Die Zahl der Patienten mit ESRD steigt weltweit. Früherkennung und angemessene Behandlung könnten die Progression verlangsamen. Proteinurie ist der wichtigste Prädiktor einer ESRD, daneben ist eine GFR von weniger als 60 ml/min/1,73 m^2 ein Kriterium für eine CKD. Die GFR ist bei älteren Patienten oft vermindert, der Einfluss dieser Verminderung auf die ESRD ist bisher nicht gut untersucht. Ebenso ist auch nicht ausreichend untersucht, ob die GFR ein unabhängiger Prädiktor für ESRD ist. Zielsetzung: - Analyse der Prävalenz einer geringen Kreatinin-Clearance und deren Bedeutung für die Entstehung einer ESRD Methodik/ Design: - Alle Patienten >20 Jahre, die an den Mass Health Screenings 1993 in Okinawa (Japan) teilgenommen hatten - Identifizierung aller Dialyse-Patienten (1993-2000) - Berechnung der kumulativen Inzidenz der ESRD und des OR für das Entstehen einer ESRD anhand der Kreatinin-Clearance-Kategorie Patienten & Fallzahl: - Daten von 95.255 Patienten (darunter 40.157 Männer) - Die Patienten verteilten sich wie folgt auf die Kreatinin-Clearance-Quartile: o Kreatinin-Clearance I: <50,2 mL/min (<0,84 mL/s; n=23.076) o Kreatinin-Clearance II: 50,2 bis 63,9 mL/min (0,84 bis 1,07 mL/s; n=23.039) o Kreatinin-Clearance III: 64,0 bis 79,3 mL/min (1,07 bis 1,32 mL/s; n=23.147) o Kreatinin-Clearance IV: mindestens 79,4 mL/min (>1,32 mL/s; n=23.036) Ergebnisse: 181 Patienten mit Serum-Kreatinin-Angaben wurden im Dialyse-Register identifiziert. Die kumulierte 7-Jahres-Inzidenz/1000 Patienten für ESRD lag für Patienten - mit Proteinurie bei 86,8 in Kreatinin-Clearance I, 13,6 in Kreatinin-Clearance II, 8,3 in Kreatinin-Clearance III und 7,9 in Kreatinin-Clearance IV - ohne Proteinurie bei 1,2, 0,7, 0,04, und 0,13 - Das adjustierte HR für eine ESRD betrug mit Sinken der Kreatinin-Clearance-Kategorie 4,353 (95%-KI: 3,412 bis 5,553; p<0,0001).

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	Schlussfolgerungen: Die Prävalenz einer geringen Kreatinin-Clearance (<50,2 mL/min) war bei älteren Patienten relativ hoch; Patienten mit geringerer Kreatinin-Clearance und Proteinurie hatten ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer ESRD. Ein Dipstick-basiertes Proteinurie-Screening scheint, vor allem in der älteren Bevölkerung, sinnvoll für die Identifizierung von Patienten mit hohem Risiko.
Chow et al. Health-Related Quality of Life in Australian Adults With Renal Insufficiency: A Population-Based Study. Am J Kidney Dis. 2003 Mar;41(3):596-604. [68]	Einleitung: Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein zunehmend wichtiges Outcome in der klinischen Forschung. Während es viele Untersuchungen zur Lebensqualität bei ESRD gibt, ist die Datenlage für Patienten mit weniger schwerwiegenden Nierenfunktionsstörungen begrenzt. Zielsetzung: - Untersuchung des Einflusses einer Nierenfunktionsstörung auf die Lebensqualität Methodik/ Design: - Auswertung der SF-36 Daten der Australischen Studie zu Diabetes, Adipositas und Lebensqualität (eine zufällig ausgewählte repräsentative Stichprobe der Australischen Bevölkerung ≤25 Jahre) - Vergleich zwischen Patienten mit eGFR <60 und ≥60 mL/min/1,73m^2 Patienten & Fallzahl: - Daten von 10.525 Teilnehmern (93,6%) der Studie Ergebnisse: - Die Lebensqualität von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen war in allen Punkten des SF-36 mit Ausnahme von Vitalität und psychischem Wohlbefinden eingeschränkt. - Nach Adjustierung für substantielle Komorbiditäten, die mit Nierenfunktionseinschränkungen einhergehen, waren die Scores in den Domänen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität und emotionale Rollenfunktion signifikant vermindert. - Altersspezifische Unterschied gab es in den Domänen psychisches Wohlbefinden (bei jüngeren Patienten mehr beeinträchtigt) und körperliche Funktionsfähigkeit (bei älteren Patienten mehr beeinträchtigt). - Geschlechtsspezifische Unterschiede gab es nicht. Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zeigen, dass der aktuelle Schwerpunkt der klinischen Anstrengungen auf der Erhaltung der Nierenfunktion wahrscheinlich den negativen Einfluss der Nierenerkrankung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität vermindern wird – es sind jedoch prospektive Studien notwendig, um die Ergebnisse zu bestätigen.
Fried et al. Renal Insufficiency as a	Einleitung:

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
Predictor of Cardiovascular Outcomes and Mortality in Elderly Individuals. J Am Coll Cardiol. 2003 Apr 16;41(8):1364-72. [212]	ESRD ist mit einer hohen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert, inwieweit dies auch für leichte bis moderate Niereninsuffizienz zutrifft, ist bisher unklar. Zielsetzung: - Untersuchung des Zusammenhangs zwischen erhöhten Kreatininwerten und kardiovaskulären Ereignissen Methodik/ Design: - Retrospektive Analyse im Rahmen der Cardiovascular Health Study, in die zwischen 1989 und 1993 in vier US-Gemeinden ältere Patienten eingeschlossen und bis 2005 nachverfolgt wurden - Erhöhte Kreatininwerte waren definiert als ≥1,3 mg/dL (Frauen) bzw. ≥1,5 mg/dL (Männer) Patienten & Fallzahl: - 5.808 Teilnehmer >65 Jahre mit einer Serum-Kreatinin-Messung zu Baseline Ergebnisse: - Bei 648 (11,2%) der Patienten war der Kreatininwert erhöht, dies war mit erhöhter Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität assoziiert. Die Wahrscheinlichkeit für inzidente kardiovaskuläre Erkrankung, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Angina pectoris, chronisches Herzversagen und Claudicatio war bei diesen Patienten ebenfalls erhöht Schlussfolgerungen: Leicht erhöhtes Serum-Kreatinin ist bei älteren Patienten häufig und prädiktiv für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Erhöhte Kreatininwerte waren mit einer hohen Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren assoziiert.
Sarnak et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Hypertension. 2003 Nov;42(5):1050-65. [213]	Einleitung: CKD sind ein weltweites Problem, wobei Dialyse und Nierentransplantation die sichtbarsten Folgen darstellen. Eine CKD ist oftmals mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert – und bei Patienten mit CKD eine häufigere Todesursache als das Nierenversagen. Zielsetzung: - Übersicht zu CKD als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen Methodik/ Design: - Wissenschaftliche Stellungnahme Patienten & Fallzahl: - keine Ergebnisse:

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	- Die Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen ist bei Patienten mit CKD hoch. - CKD scheint unabhängig davon, ob sie sich als reduzierte eGFR oder Proteinurie manifestiert, ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse zu sein. Schlussfolgerungen: Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder mit einem Risiko für kardiovaskulären Erkrankungen sollten routinemäßig Bestimmungen von eGFR und UACR oder UPCR durchgeführt werden.
ACR=Albumin/ Kreatinin Ratio, AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, aIRR=Adjusted Incidence Rate Ratio, AKI=Akute Nierenverletzung, CKD=Chronische Nierenerkrankung, CKD EPI=Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, (e)GFR_{CG}=(Geschätzte) Glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (Kreatinin-Clearance), $eGFR_{cysC}$=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cystatin C Methode, ESRD=Nierenerkrankung im Endstadium, FU=Follow-Up, GFR=Glomeruläre Filtrationsrate, HCV=Hepatitis-C-Virus, HDL=High-Density-Lipoprotein, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HR=Hazard Ratio, KHK=Koronare Herzkrankheit, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, PAD=Periphere arterielle Erkrankung, PI=Protease-Inhibitor, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen, TDF=Tenofovirdisoproxil, UACR=Albumin/ Kreatinin-Ratio im Urin, UPCR=Protein/ Kreatinin-Ratio im Urin,	

Knochenerkrankungen

Rationale für die Verwendung von Surrogatendpunkten

Neben Traumata sind vor allem pathologische Verminderungen der Knochendichte eine der Hauptursachen für Frakturen. Die durch eine verminderte Knochendichte gekennzeichneten ossären Erkrankungen sind im Wesentlichen die Osteopenie und die Osteoporose (Abbildung 447):

Die Osteopenie stellt eine fakultative Vorstufe zur Osteoporose dar. Die Osteoporose ist eine systemische Erkrankung des Skeletts, die charakterisiert ist durch eine niedrige Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes, in deren Folge Knochenfragilität und Frakturneigung zunehmen; am häufigsten von Frakturen betroffen sind dabei Wirbelsäule, Hüfte und Handgelenk. Eine Osteoporose ist bis zum Auftreten von Frakturen asymptomatisch; zu den diagnostischen Kriterien zählen Frakturen bei inadäquatem Trauma, signifikante Verminderung der Knochenmasse auf Basis der WHO-Definition (Abbildung 447), gegebenenfalls Nachweis einer Osteoporose-typischen gestörten Knochenstruktur; andere Ursachen für Fraktur oder verminderte Knochendichte müssen ausgeschlossen sein [214].

Grad 0	Osteopenie	Knochenmineralgehalt vermindert (T-Score: –1 bis –2,5), keine Frakturen
Grad 1	Osteoporose	Knochenmineralgehalt vermindert (T-Score: <–2,5), keine Frakturen
Grad 2	Manifeste Osteoporose	Knochenmineralgehalt vermindert (T-Score: <–2,5), 1 bis 3 Wirbelkörperfrakturen
Grad 3	Fortgeschrittene Osteoporose	Knochenmineralgehalt vermindert (T-Score: <–2,5), multiple Wirbelkörperfrakturen, oft auch extraspinale Frakturen

Abbildung 447: Definition der Osteoporose (nach WHO)
Quelle: [214]
WHO=Weltgesundheitsorganisation

Vor diesem Hintergrund stellt die **Messung der Knochendichte** einen der primären Parameter in der klinischen Diagnose und Definition der Osteoporose und damit auch den wesentlichen prognostischen Faktor für Frakturen dar.

Die Knochendichte zeigt eine ausgeprägte Korrelation mit der Knochenstärke und stellt damit einen sehr guten Prädiktor für das künftige Frakturrisiko dar; das Frakturrisiko steigt dabei exponentiell mit dem Abfall der Knochendichte [81]. Des Weiteren konnte in epidemiologischen Studien gezeigt werden, dass das Ausmaß des Knochendichteverlusts einen von der Ausgangsknochendichte unabhängigen Risikofaktor für Frakturen darstellt; allerdings schwächte sich dieser nach Adjustierung für die abschließende Knochendichtemessung deutlich ab. Zudem ist eine niedrige Knochendichte mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert; die Kausalität ist nicht ausreichend geklärt [215-219].

Der Knochenstoffwechsel, respektive die Knochendichte ist insbesondere bei HIV-Infizierten besonders relevant: So wird der Knochenstoffwechsel sowohl von HIV als auch durch die antiretrovirale Therapie beeinflusst; entsprechend gilt die HIV-Infektion auch als Risikofaktor für eine Osteoporose. Bei HIV-Patienten besteht im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auch eine erhöhte Prävalenz ossärer Komplikationen wie Osteoporose, Osteomalazie, Osteonekrose oder Osteomyelitis. Zum einen scheint das HI-Virus selbst den Knochenstoffwechsel zu beeinflussen und so zu einem Knochendichteverlust zu führen. Einige Viruskomponenten können die Aktivität kultivierter Osteoblasten (Knochenaufbau) und Osteoklasten (Knochenabbau) und damit den Knochenumsatz modifizieren, auch wenn ein direkter zytopathischer Effekt durch HIV-1 nicht nachgewiesen werden konnte. Diese in vitro-Befunde werden durch Studien gestützt, die eine Assoziation zwischen Osteoporose mit erhöhter Viruslast und Erkrankungsdauer zeigten [73]. Mehrere Kohortenstudien fanden bei HIV-infizierten Männern und Frauen eine pathologisch verminderte Knochendichte. Es gab dabei nicht nur Hinweise für eine erhöhte Prävalenz von Osteoporose und Osteopenie, sondern auch für einen gesteigerten Knochenmetabolismus [73, 75, 220]. Mittlerweile zeigen mehrere Studien, dass das Frakturrisiko bei HIV-Infizierten erhöht zu sein scheint [73, 74]. Zum anderen hat auch die antiretrovirale Therapie einen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel: So kommt es zu Beginn einer antiretroviralen Therapie zu einem substanzunabhängigen initialen Abfall der Knochendichte [221]. Der zugrundeliegende Mechanismus ist nach wie vor unklar, dessen ungeachtet scheint eine multifaktorielle Genese aus einer komplexen Interaktion zwischen der HIV-Infektion, klassischen Osteoporose-Risikofaktoren und der antiretroviralen Therapie sicher [74, 220]. Während jede antiretrovirale Initialtherapie zu einem Abfall der Knochendichte führt, scheint dieser unter TDF ausgeprägter zu sein als unter anderen NRTI [74]. Auch das Risiko osteoporotischer Frakturen scheint unter TDF erhöht zu sein [222].

Primär empfohlen wird die Knochendichtemessung mittels der DXA in der Hüfte (proximalen Femur) und in der Wirbelsäule (Lendenwirbelsäule: L1-L4) [78].

Vor diesem Hintergrund wird die Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule insbesondere in der Indikation HIV als relevanter Surrogatparameter erachtet.

Berichtete Surrogatendpunkte

- Knochendichte in der Hüfte
  - Prozentuale Veränderung
  - Knochendichte-Abnahme >5%
  - Verschlechterung Knochendichte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose)
- Knochendichte in der Wirbelsäule
  - Prozentuale Veränderung
  - Knochendichte-Abnahme >5%

- Verschlechterung Knochendichte (Veränderung des klinischen Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose)

Validierung der ossären Surrogatendpunkte

Wie beschrieben, zeigt die Knochendichte eine ausgeprägte Korrelation mit der Knochenstärke und stellt damit einen sehr guten Prädiktor für das künftige Frakturrisiko dar; das Frakturrisiko steigt dabei exponentiell mit dem Abfall der Knochendichte. Das zugrunde liegende biologische Modell ist plausibel.

Die hierzu vorliegende klinische Evidenz zu Nicht-HIV-Infizierten und HIV-Infizierten wird in Tabelle entsprechend der Aktualität der Daten (Publikationsjahr) zusammengefasst: Dabei ist allerdings weder aus medizinischen noch mechanistischen Überlegungen davon auszugehen, dass im Hinblick auf die Korrelation zwischen Knochendichte und Fraktur grundsätzliche Unterschiede zwischen HIV-Infizierten und Nicht-HIV-Infizierten vorliegen.

Tabelle 4-354: Übersicht zur klinischen Evidenz zur Korrelation von Veränderungen der Knochendichte und klinischen Endpunkten bei nicht-HIV-Infizierten und HIV-Infizierten

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
Bagger et al. The long-term predictive value of bone mineral density measurements for fracture risk is independent of the site of measurement and the age at diagnosis: results from the Prospective Epidemiological Risk Factors study. Osteoporos Int 2006;17: 471–477. [223]	Einleitung: Osteoporose und deren Konsequenzen sind ein zunehmendes gesundheitliches Problem in Industrieländern, wesentlich bedingt durch die gestiegene Lebenserwartung. Osteoporose ist eine verbreitete Ursache von Morbidität und Mortalität, kann zu verlängerten Krankenhausaufenthalten führen und benötigt daher häufig beachtliche finanzielle Mittel. Schätzungen zufolge werden in jedem der kommenden Jahre 179.000 Männer und 611.000 Frauen eine Hüftfraktur erleiden – geschätzte Kosten von 25 Milliarden Euro. Eine Knochendichte-Messung mittels Densitometrie ist für die Diagnose der Osteoporose ein wichtiges Mittel, jedoch gibt es bisher nur begrenzte Daten darüber, ob der prädiktive Wert der Knochendichte vom Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Messung abhängt. Zielsetzung: - Untersuchung des prädiktiven Werts einer Messung der Knochendichte an Unterarm, Wirbelsäule und Hüfte zu Baseline für das Frakturrisiko - Untersuchung des Effekts des Alters auf den prädiktiven Wert Methodik/ Design: – Populations-basierte Kohorte aus Dänemark Patienten & Fallzahl: – 5.564 postmenopausale Frauen (mittleres Alter zu Baseline: 63,7 Jahre; Follow-Up: 7,3 Jahre); rekrutiert zwischen 1977 und 1997 Ergebnisse: – Bei 17,6% der Frauen war es im Verlauf des Follow-Up zu einer Wirbelfraktur gekommen, bei 14,2% zu einer anderen Fraktur – Das absolute Risiko/1.000 Patientenjahre stieg für osteoporotische Frakturen mit

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	sinkender Knochendichte (unabhängig vom Ort der Messung) und ebenso mit steigendem Alter signifikant an Schlussfolgerungen: Alter und Frakturen in der Vorgeschichte sind starke Prädiktoren für zukünftige Frakturen. Der prädiktive Wert der Knochendichte-Messung ist unabhängig vom Ort der Messung und vom Alter.
Cummings et al. BMD and Risk of Hip and Nonvertebral Fractures in Older Men:A Prospective Study and Comparison With Older Women. J Bone Miner Res 2006;21:1550–1556. [224]	Einleitung: In vielen Studien wurde nachgewiesen, dass eine verminderte Knochendichte bei Frauen prädiktiv für Frakturen ist. Nur wenige prospektive Studien bei Männern haben sich dieser Frage gewidmet, sämtlich auf Basis der Knochendichte-Messung in der Hüfte. Die Bedeutung der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule für die Vorhersage von Hüft- und Nichtwirbelfrakturen wurde bisher nicht untersucht. Zielsetzung: – Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Knochendichte im proximalen Femur und der Lendenwirbelsäule und dem Risiko einer Nichtwirbelfraktur. Methodik/ Design: – Prospektive Studie mit Männern ≥65 Jahre in verschiedenen US-amerikanischen Gemeinden – Vergleich mit einer vergleichbaren Kohorte von Frauen ≥65 Jahre Patienten & Fallzahl: – 5.995 Männer, 7.871 Frauen in der Vergleichsgruppe Ergebnisse: – Innerhalb des Follow-Up von 4,4 Jahren kam es zu 317 validierten Nichtwirbelbrüchen (59 in der Hüfte) bei Männern und zu 1.169 Nichtwirbelbrüchen (davon 208 in der Hüfte) bei den Frauen – Die Knochendichte in der Hüfte wies bei Männern eine ausgeprägte Assoziation mit dem Risiko einer Hüftfraktur auf (3,2fach erhöht pro geschlechtsspezifischem SD-Abfall), diese Assoziation war für die Knochendichte in der Lendenwirbelsäule nur schwach ausgeprägt. Schlussfolgerungen: Die Knochendichte in der Hüfte wies bei älteren Männern eine ausgeprägte Assoziation mit dem Risiko für Nichtwirbelfrakturen, insbesondere der Hüfte, auf. Die Assoziation war mindestens so stark ausgeprägt wie bei den Frauen der Vergleichsgruppe.
Eklund et al. Bone mass, size and previous fractures as predictors of prospective fractures in an osteoporotic referral population. Bone 2009;45: 808–	Einleitung: Bei der Osteoporose handelt es sich um eine systemische Erkrankung des Skeletts, die durch geringe Knochenmasse und eine strukturelle Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes charakterisiert ist. Die resultierenden Frakturen sind ein bedeutsames gesundheitliches Problem, sie führen zu großem Leid bei den betroffenen und zu hohen Belastungen der Gesellschaft und des Gesundheitssystems. Eine frühzeitige Identifizierung der Risikopatienten ist für die Prävention entscheidend. Die Knochendichte ist ein eher ungenauer Prädiktor für zukünftige Frakturen, da sie eine

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
813. [225]	geringe Sensitivität aufweist und zudem weitere Risikofaktoren (frühere Knochenbrüche oder Stürze, Alter) nicht berücksichtigt werden. Auch die Größe (vor allem der Durchmesser) des Knochens geht nicht in die Bewertung ein. Aus diesen Gründen hat die WHO auf Basis verschiedener populationsbasierter Studien in Europa, Australien, Nordamerika und Asien ein Fraktur-Assessment-Tool entwickelt, in dem verschiedene klinische Risikofaktoren zur Bewertung des Frakturrisikos herangezogen werden. Diese Faktoren sind bisher nicht in einer osteoporotischen, mithin Hochrisikopopulation untersucht worden. Zielsetzung: – Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Knochenmasse, Knochengröße, Gewicht, Körpergröße, Alter, vorherigen Frakturen bei geringer Gewalteinwirkung und Frakturrisiko bei Männern und Frauen unterschiedlichen Alters in einer überwiesenen, osteoporotischen Population Methodik/ Design: – Analyse der Daten einer Schwedischen Kohorte osteoporotischer Patienten Patienten & Fallzahl: – 5.701 Frauen und 1.376 Männer (38.084 Patientenjahre, mittleres Follow-Up 5,4 Jahre) Ergebnisse: – Bei 666 Frauen und 106 Männern kam es zu validierten Frakturen bei geringer Gewalteinwirkung – Knochendichte und geschätzte volumetrische Knochendichte waren gute unabhängige Prädiktoren für Frakturen bei Männern und Frauen; die Knochengröße hatte keinen prädiktiven Wert. Schlussfolgerungen: In einer großen osteoporotischen Population konnte gezeigt werden, dass Alter, Knochendichte und vorherige Frakturen unabhängige Prädiktoren für zukünftige Frakturen bei niedriger Gewalteinwirkung sind. Die Resultate stützen die aktuellen Überlegungen hin zu einer multivariaten Analyse zur Abschätzung zukünftiger Frakturrisiken.
Marshall et al. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996;312:1254-59. [226]	Einleitung: Osteoporose ist aufgrund der schwerwiegenden Konsequenzen für den Patienten und das Gesundheitssystem im Falle eines Knochenbruchs ein Problem in der Gesundheitsversorgung. Die WHO geht davon aus, dass rund 30% der (postmenopausalen) Frauen über 50 unter Osteoporose leiden. Hüftfrakturen sind dabei die kostenintensivsten Folgen der Osteoporose: in den USA verursachten sie im Jahr 1990 Kosten von rund 5 Milliarden US Dollar. Eine Prävention osteoporotischer Frakturen ist daher von entscheidender Bedeutung. Die Messung der Knochendichte wird als eine mögliche Methode zur Identifizierung von Patienten mit hohem Frakturrisiko diskutiert. Zielsetzung: – Klärung der Frage, ob eine Messung der Knochendichte bei Frauen in der Lage ist, zukünftige Frakturen vorherzusagen.

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	Methodik/ Design: – Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien, die zwischen 1985 und Ende 1994 publiziert wurden und Daten zur Knochendichte bei Baseline sowie Angaben zu Frakturen im weiteren Verlauf enthielten. Zum Vergleich wurden zwischen 1990 und 1994 publizierte Fallkontrollstudien zu Hüftfrakturen betrachtet. – Bestimmung des relativen Risikos einer Fraktur pro Standardabweichung der Knochendichteverminderung vom altersadjustierten Mittelwert. Patienten & Fallzahl: – 11 unabhängige Studienpopulationen mit rund 90.000 Personenjahren Beobachtungszeit und mehr als 2.000 Frakturen. Ergebnisse: – Alle Messpunkte waren vergleichbar prädiktiv für einen Knochendichteverlust (RR: 1,5 [95%-KI: 1,4 bis 1,6]) mit folgenden Ausnahmen: Messung der Wirbelsäule zur Vorhersage von Wirbelkörperfrakturen (RR: 2,3 [95%-KI: 1,9 bis 2,8]), Messung der Hüfte zur Vorhersage von Hüftfrakturen (RR: 2,6 [95%-KI: 2,0 bis 3,5]). – Die Ergebnisse stimmen mit denen der Fallkontrollstudien überein Schlussfolgerungen: Die Messung der Knochendichte ermöglicht die Abschätzung des zukünftigen Frakturrisikos, ist jedoch nicht in der Lage, die zukünftig betroffenen Personen zu identifizieren. Ein Screening-Programm für Osteoporose mittels Knochendichte-Bestimmung bei postmenopausalen Frauen wird nicht empfohlen.
Nguyen et al. Risk Factors for Fracture in Nonosteoporotic Men and Women. J Clin Endocrinol Metab 2007;92: 955–962. [227]	Einleitung: Bisherige Studien haben in der Regel den Fokus auf die Rolle der Knochendichte für die Fraktur-Vorhersage gelegt. Jedoch ist in den letzten Jahren klar geworden, dass ungefähr die Hälfte aller Frakturen bei Individuen ohne Osteoporose auftreten. Bisher ist nicht bekannt, welche Faktoren mit dem Auftreten von Frakturen bei nicht-osteoporotischen (älteren) Menschen assoziiert sind. Zielsetzung: – Analyse des Zusammenhangs zwischen Risikofaktoren, die mit einem Sturz zusammenhängen, und dem Frakturrisiko bei Männern und Frauen ohne Osteoporose. Methodik/ Design: – Substudie einer laufenden prospektiven populationsbasierten Kohortenstudie (Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study) in Dubbo, Australien – Erfasste Risikofaktoren: Knochendichte-Messung am Oberschenkelhals bei Baseline, Stürze in der Vorgeschichte, Haltungsstabilität und Stärke des Quadriceps – Prospektive Identifizierung der atraumatischen Frakturen durch den Bericht des Radiologen Patienten & Fallzahl: – 924 Frauen und 723 Männer ≥60 Jahre ohne Osteoporose (t-Score >2,5) bei Baseline Ergebnisse:

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	– Das Follow-Up betrug bis zu 15 Jahre, innerhalb dieses Zeitraums kam es bei 221 Frauen und 105 Männern zu einer Fraktur. – Bei Frauen wurden als unabhängige Risikofaktoren Alter/SD, Haltungsschwankungen/SD, Knochendichte am Oberschenkelhals /SD, Stürze innerhalb der vorhergehenden 12 Monate und Frakturen in der Vorgeschichte identifiziert – Bei Männern wurden als unabhängige Risikofaktoren Alter/SD, Haltungsschwankungen/SD, Knochendichte am Oberschenkelhals/SD und Stürze innerhalb der vorhergehenden 12 Monate identifiziert – Die Exposition gegenüber einem dieser Risikofaktoren konnte 49% (Frauen) bzw. 39% (Männer) der Frakturen in dieser Population erklären. Schlussfolgerungen: Bei nicht-osteoporotischen älteren Patienten ist die Kombination aus geringer Knochendichte, fortschreitendem Alter, Stürzen innerhalb der vorhergehenden 12 Monate und Frakturen in der Vorgeschichte in der Lage, die Subgruppe der Patienten mit einem hohen Frakturrisiko zu identifizieren.
Van der Klift et al. Risk Factors for Incident Vertebral Fractures in Men and Women: The Rotterdam Study. J Bone Miner Res 2004;19:1172–1180. [228]	Einleitung: Wirbelfrakturen treten im Rahmen einer Osteoporose häufig auf, sie sind mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert. Im Gegensatz zur Situation bei Hüftfrakturen sind die Risikofaktoren für Wirbelfrakturen nicht intensiv untersucht worden, lediglich geringe Knochendichte und prävalente Wirbelfrakturen sind bisher bekannt. Zielsetzung: – Analyse weiterer möglicher Risikofaktoren für inzidente Wirbelfrakturen bei älteren Patienten. Methodik/ Design: – Analyse auf Basis einer großen prospektiven, populationsbasierten Kohortenstudie mit Teilnehmern ≥55 Jahren in Rotterdam – Scoring von Röntgenbildern der Wirbelsäule (McCloskey-Kanis Methode); Vergleich der Röntgenbilder von Baseline mit denen bei Auftreten einer Wirbelfraktur Patienten & Fallzahl: – Teilnehmer mit Röntgenbildern der Wirbelsäule zu Baseline und rund 6,3 Jahre später Ergebnisse: – Geringe Knochendichte und prävalente Wirbelfrakturen sind bei Männern und Frauen starke Risikofaktoren für inzidente Wirbelfrakturen – Bei Frauen waren darüber hinaus Alter, Menopause ≤45 Jahre, Rauchen und Nutzung einer Gehhilfe unabhängige Risikofaktoren – Bei Männern waren lediglich Nichtwirbelkörperfrakturen in der Vorgeschichte ein zusätzlicher unabhängiger Risikofaktor Schlussfolgerungen: Neben geringer Knochendichte und prävalenten Wirbelfrakturen sind bei Männern Nichtwirbelkörperfrakturen in der Vorgeschichte mit einem erhöhten Risiko für

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	Wirbelfrakturen assoziiert. Bei Frauen kommen Alter, frühe Menopause, Rauchen und Nutzung einer Gehhilfe hinzu.
KI=Konfidenzintervall, RR=Relatives Risiko, SD=Standardabweichung, WHO=World Health Organization	

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).

Antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten

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 [127]
- Registereinträge [108, 109]
- Publikationen [105]
- Zusatzdokumente [229]

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 [128, 129]
- Registereinträge [110-113]
- Publikationen [106]
- Zusatzdokumente [230, 231]

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 [130, 131]
- Registereinträge [114-117]
- Publikationen [106]
- Zusatzdokumente [232, 233]

GS-US-299-0102

A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the 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.

Quellen:

- Studienbericht [132]
- Registereinträge [118, 119]
- Publikationen [107]
- Zusatzdokumente [234]

Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten

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 [133]
- Registereinträge [120-123]
- Zusatzdokumente [235]

GS-US-311-1089

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.

Quellen:

- Studienbericht [134]
- Registereinträge [124-126]
- Zusatzdokumente [236]

Studien aus Abschnitt 4.3.2.3 (Die folgenden Studien werden nur aus Vollständigkeitsgründen dargestellt und nicht für die Nutzenableitung berücksichtigt)

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 [237, 238]

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 [239-241]

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 Descovy 200 mg/10 mg und 200 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: April 2016.
[2] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 44. 3. November 2014.
[3] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. 9. November 2015.

[4] 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.
[5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir. 7. August 2014.
[6] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-104. Kombination Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen. 8. Oktober 2015.
[7] Gilead Sciences GmbH. Stellungnahme Gilead zur Position des G-BA hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht-vorbehandelte Patienten. Emtricitabin/Tenofoviralafenamidfumarat – Beratungsanforderung 2015-B-04. 2015.
[8] European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 8.0. 2015.
[9] Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Actualisation 2015 du rapport 2013. 2015.
[10] Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 6 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 11. Dezember 2015.
[11] Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren. Richtlijn HIV. 2.2. Keuze van antiretrovirale therapie bij naïeve volwassen patiënten. 2016.
[12] 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.
[13] 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. 2016.
[14] New York State Department of Health AIDS Institute. Antiretroviral therapy. 2015.
[15] Australasian Society for HIV Medicine. Antiretroviral Guidelines (US DHHS Guidelines with Australian Commentary). 2015.
[16] Churchill D, Waters L, Ahmed N, Angus B, Boffito M, Bower M, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy. 2015.
[17] Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2016). 2016.
[18] HIV AIDS Italian Expert Panel. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. 17 Dicembre 2015.
[19] 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.

[20] 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.
[21] European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection. Doc Ref EMEA/CPMP/EWP/633/02 Revision 2. 2008.
[22] 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.
[23] 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.
[24] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 4.2 vom 22. April 2015.
[25] Lange S, Kaiser T, Beatrice-Schüler Y, Skipka G, 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.
[26] Hughes MD. 17: 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.
[27] 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.
[28] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 127. 12. April 2012.
[29] 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.
[30] 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.
[31] 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.
[32] 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.
[33] Food and Drug Administration. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment. Guidance for Industry. Revision 1. November 2015.

[34] Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung. Unterausschuss „Ärztliche Behandlung" des Gemeinsamen Bundesausschusses. 6. Mai 2004.
[35] 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.
[36] 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.
[37] 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.
[38] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 18. Dezember 2014). Stand: 16. April 2015.
[39] 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.
[40] 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.
[41] 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.
[42] 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.
[43] 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.
[44] 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.
[45] 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.
[46] 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.
[47] Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001 Jul;33(5):337-43.
[48] Shahriar J, Delate T, Hays RD, Coons SJ. Commentary on using the SF-36 or MOS-HIV in studies of persons with HIV disease. Health and quality of life outcomes. 2003;1:25.
[49] van Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L User Guide – Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.1. EuroQol Research Foundation. 2015.
[50] 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.

[51] 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.
[52] 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.
[53] Ellert U, Kurth BM. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. 2004;Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz (47):1027–32.
[54] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant 25 mg Tabletten (Rilpivirin). Stand der Information: März 2014.
[55] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: Januar 2016.
[56] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: September 2015.
[57] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Januar 2016.
[58] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Tivicay 50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: September 2015.
[59] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: April 2015.
[60] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: September 2015.
[61] Gilead Sciences International Limited. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Vitekta 85 mg Filmtabletten (Elvitegravir). Stand der Information: März 2016.
[62] Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney international, Suppl. 2013;3(1):1-150.
[63] Rieke A. 24. HIV und Niere. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.
[64] Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet. 2010 Jun 12;375(9731):2073-81.
[65] Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydstun, II, Ahuja TS, Rodriguez RA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2005 Jun 1;40(11):1559-85.
[66] Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014 Nov 1;59(9):e96-138.
[67] DAGNÄ e.V. Schriftenreihe 02: Praxisleitfaden HIV-Begleiterkrankungen 15. August 2014.

[68] Chow FY, Briganti EM, Kerr PG, Chadban SJ, Zimmet PZ, Atkins RC. Health-related quality of life in Australian adults with renal insufficiency: a population-based study. Am J Kidney Dis. 2003 Mar;41(3):596-604.
[69] Gorodetskaya I, Zenios S, McCulloch CE, Bostrom A, Hsu CY, Bindman AB, et al. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. Kidney international. 2005 Dec;68(6):2801-8.
[70] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Belatacept – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 330. 13. Oktober 2015.
[71] Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. Am J Kidney Dis. 2014 May;63(5):713-35.
[72] Gravemann S, Brinkkoetter PT, Vehreschild JJ, Franke B, Ehren K, Bunemann E, et al. Low-grade proteinuria is highly prevalent in HIV-positive patients on antiretroviral treatment. AIDS. 2014 Jul 31;28(12):1783-9.
[73] Venhoff N, Walker UA. 31. HIV, Rheumatische Erkrankungen und ossäre Komplikationen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.
[74] McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. Clin Infect Dis. 2010 Oct 15;51(8):937-46.
[75] Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. AIDS. 2006 Nov 14;20(17):2165-74.
[76] Young B, Dao CN, Buchacz K, Baker R, Brooks JT, Investigators HIVOS. Increased rates of bone fracture among HIV-infected persons in the HIV Outpatient Study (HOPS) compared with the US general population, 2000-2006. Clin Infect Dis. 2011 Apr 15;52(8):1061-8.
[77] Bartl R. Knochendichtemessung. 2015. URL: http://www.osd-ev.org/osteoporose/knochendichtemessung/index.php (aufgerufen am: 08.04.2016).
[78] Dachverband Osteologie e.V. Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. DVO Leitlinie Osteoporose 2014. Kurzfassung und Langfassung. 2014.
[79] Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. Postgrad Med J. 2007 Aug;83(982):509-17.
[80] Krege JH, Wan X, Lentle BC, Berger C, Langsetmo L, Adachi JD, et al. Fracture risk prediction: importance of age, BMD and spine fracture status. BoneKEy reports. 2013;2:404.
[81] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2014 Oct;25(10).
[82] 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.
[83] 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.

[84] 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.

[85] 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.

[86] 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.

[87] 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.

[88] 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.

[89] 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.

[90] 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.

[91] 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.

[92] 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.

[93] 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.

[94] 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.

[95] 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.

[96] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 380. 30. März 2016.

[97] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements – Clinical Considerations for Accelerated and Traditional Approval. 2002.

[98] French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. AIDS. 2004 Aug 20;18(12):1615-27.
[99] 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.
[100] 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.
[101] 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.
[102] 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.
[103] 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.
[104] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003 Sep 6;327(7414):557-60.
[105] 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.
[106] 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.
[107] Mills A, Crofoot G, Jr., McDonald C, Shalit P, Flamm JA, Gathe J, Jr., et al. Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate in the First Protease Inhibitor-Based Single-Tablet Regimen for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015 Aug 1;69(4):439-45.
[108] ClinicalTrials.gov. NCT01497899 - Titel: Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya®) Versus E/C/F/TDF (Stribild®) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults (GS-US-292-0102). 2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497899 (aufgerufen am: 22.03.2016).
[109] 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 (GS-US-292-0102). 2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497899 (aufgerufen am: 22.03.2016).
[110] ClinicalTrials.gov. NCT01780506 - Titel: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya®) Versus E/C/F/TDF (Stribild®) in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults (GS-US-292-0104). 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780506 (aufgerufen am: 22.03.2016).
[111] 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 Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults (GS-US-292-0104). 0000. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004458-27 (aufgerufen am: 22.03.2016).

[112] 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 (GS-US-292-0104). 2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780506 (aufgerufen am: 22.03.2016).

[113] 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 (GS-US-292-0104). 0000. URL: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=11&_changebranch=true (aufgerufen am: 21.03.2016).

[114] ClinicalTrials.gov. NCT01797445 - Titel: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya®) Versus E/C/F/TDF (Stribild®) in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults (GS-US-292-0111). 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797445 (aufgerufen am: 22.03.2016).

[115] 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 Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults (GS-US-292-0111). 0000. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000102-37 (aufgerufen am: 22.03.2016).

[116] 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 (GS-US-292-0111). 2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01797445 (aufgerufen am: 22.03.2016).

[117] 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 (GS-US-292-0111). 0000. URL: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=10&_changebranch=true (aufgerufen am: 21.03.2016).

[118] ClinicalTrials.gov. NCT01565850 - Titel: 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 (GS-US-299-0102). 2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565850 (aufgerufen am: 22.03.2016).

[119] ICTRP. NCT01565850 - Titel: 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 (GS-US-299-0102). 2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565850 (aufgerufen am: 22.03.2016).

[120] 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 (GS-US-292-0109). 2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815736 (aufgerufen am: 22.03.2016).

[121] 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 Subjects (GS-US-292-0109). 0000. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005114-20 (aufgerufen am: 22.03.2016).

[122] 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 (GS-US-292-0109). 2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01815736 (aufgerufen am: 22.03.2016).

[123] 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 (GS-US-292-0109). 0000. URL: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=15&docId=12&_changebranch=true (aufgerufen am: 21.03.2016).

[124] ClinicalTrials.gov. NCT02121795 - Titel: Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Participants Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF (GS-US-311-1089). 2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795 (aufgerufen am: 22.03.2016).

[125] EU-CTR. 2013-005138-39 - Titel: 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 (GS-US-311-1089). 0000. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005138-39 (aufgerufen am: 22.03.2016).

[126] ICTRP. EUCTR2013-005138-39-BE - Titel: 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 (GS-US-311-1089). 2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005138-39-BE (aufgerufen am: 22.03.2016).

[127] 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.

[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 48 Clinical Study Report. GS-US-292-0104. 2014.

[129] 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.

[130] 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.

[131] 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.

[132] Gilead Sciences Inc. A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the 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. Final Clinical Study Report. GS-US-299-0102. 2014.

[133] 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.

[134] Gilead Sciences Inc. 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. Interim Week 48 Clinical Study Report. GS-US-311-1089. 2015.

[135] 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;59(10):5909-16.

[136] 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. Poster Number 23. 2013.

[137] Margot NA, Johnson A, Miller MD, Callebaut C. Characterization of HIV-1 Resistance to Tenofovir Alafenamide In Vitro. Antimicrobial Agents & Chemotherapy. 2015 Oct;59(10):5917-24.

[138] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Tybost 150 mg Filmtabletten (Cobicistat). Stand der Information: Mai 2015.

[139] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2016.

[140] 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.
[141] 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. 5. Juli 2012.
[142] 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.
[143] 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.
[144] 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.
[145] 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.
[146] 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.
[147] 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.
[148] 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.
[149] Mesplède T, Quashie PK, Wainberg MA. Resistance to HIV integrase inhibitors. Curr Opin HIV AIDS. 2012 Sep;7(5):401-8.
[150] Stanford HIV Drug Resistence Database. Major HIV-1 Drug Resistance Mutations. 2015.
[151] Robert Koch-Institut. SURVSTAT@RKI 2.0 – Gemeldete HIV-Infektionen in Deutschland. 2016. URL: https://survstat.rki.de/ (aufgerufen am: 11.04.2016).
[152] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 27. 6. Juli 2015.
[153] 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. Eur J Med Res. 2009 24.06.2009;14(Suppl I):75-6.

[154] 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. Abstract P296. Abstracts of the HIV Drug Therapy Glasgow Congress J Int AIDS Soc. 2014;17(4 Suppl 3):19828.
[155] 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.
[156] 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.
[157] New York State Department of Health AIDS Institute. Kidney Disease in HIV-infected Patients. 2012.
[158] Scarpino M, Pinzone MR, Di Rosa M, Madeddu G, Foca E, Martellotta F, et al. Kidney disease in HIV-infected patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013 Oct;17(19):2660-7.
[159] 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. Clinical Study Protocol. GS-US-292-0111. 2013.
[160] Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited. Fachinformation Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2016.
[161] Buhk T, Spinner C. 7. Management von Nebenwirkungen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014. S. 286-313.
[162] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2016.
[163] Reynes J, Cournil A, Peyriere H, Psomas C, Guiller E, Chatron M, et al. Tubular and glomerular proteinuria in HIV-infected adults with estimated glomerular filtration rate ≥60 ml/min per 1.73 m^2. AIDS. 2013 May 15;27(8):1295-302.
[164] Gilead Sciences GmbH. Zusatzdokument Subgruppenanalysen – A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the 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. GS-US-299-0102. 2016.
[165] Hoffmann C, Noah C. 6.11. Monitoring der ART. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014. S. 260-72.
[166] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: April 2013.
[167] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen (Nevirapin). Stand der Information: Juli 2014.
[168] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 100 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Juli 2014.
[169] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 200 mg Tabletten (Nevirapin). Stand der Information: Juli 2014.

[170] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Juli 2014.
[171] 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 Toward Individualized Therapy. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 Mar 1;71(3):263-71.
[172] Airoldi M, Zaccarelli M, Bisi L, Bini T, Antinori A, Mussini C, et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. Patient Prefer Adherence. 2010;4:115-25.
[173] Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. AIDS. 2010 Nov 27;24(18):2835-40.
[174] Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. AIDS. 2001 Jul 27;15(11):1369-77.
[175] Hodder SL, Mounzer K, Dejesus E, Ebrahimi R, Grimm K, Esker S, et al. Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1-Infected subjects after switching to a simplified, single-tablet regimen of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF. AIDS patient care and STDs. 2010 Feb;24(2):87-96.
[176] Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2009 Feb 15;48(4):484-8.
[177] Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, Davis KL. Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. PLoS One. 2012;7(2):e31591.
[178] Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. Journal of acquired immune deficiency syndromes. 2004 Jul 1;36(3):808-16.
[179] 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.
[180] 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.
[181] Kendall CE, Wong J, Taljaard M, Glazier RH, Hogg W, Younger J, et al. A cross-sectional, population-based study measuring comorbidity among people living with HIV in Ontario. BMC Public Health. 2014;14:161.
[182] Estrella MM, Fine DM. Screening for chronic kidney disease in HIV-infected patients. Advances in chronic kidney disease. 2010 Jan;17(1):26-35.
[183] Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem A, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. The Lancet Infectious diseases. 2015 Jul;15(7):810-8.
[184] Borges AH, Hoy J, Florence E, Sedlacek D, Stellbrink H-J, Uzdaviniene V, et al. Antiretrovirals, Fractures, and Osteonecrosis in a Large European HIV Cohort. Abstract Number: 46. CROI 2016.
[185] Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. Lancet. 2014 Jul 19;384(9939):241-8.

[186] Choi AI, Li Y, Deeks SG, Grunfeld C, Volberding PA, Shlipak MG. Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons. Circulation. 2010 Feb 9;121(5):651-8.
[187] Gupta SK, Mamlin BW, Johnson CS, Dollins MD, Topf JM, Dube MP. Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients. Clin Nephrol. 2004 Jan;61(1):1-6.
[188] Wyatt CM, Hoover DR, Shi Q, Tien PC, Karim R, Cohen MH, et al. Pre-existing albuminuria predicts AIDS and non-AIDS mortality in women initiating antiretroviral therapy. Antivir Ther. 2011;16(4):591-6.
[189] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31-41.
[190] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009 May 5;150(9):604-12.
[191] Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. JAMA. 2014 Jun 25;311(24):2518-31.
[192] Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Gansevoort RT, Kimm H, Kovesdy CP, et al. A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Age, Race, and Sex With Acute Kidney Injury. Am J Kidney Dis. 2015 Oct;66(4):591-601.
[193] Inker LA, Lambers Heerspink HJ, Mondal H, Schmid CH, Tighiouart H, Noubary F, et al. GFR decline as an alternative end point to kidney failure in clinical trials: a meta-analysis of treatment effects from 37 randomized trials. Am J Kidney Dis. 2014 Dec;64(6):848-59.
[194] Inker LA, Levey AS, Pandya K, Stoycheff N, Okparavero A, Greene T, et al. Early change in proteinuria as a surrogate end point for kidney disease progression: an individual patient meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2014 Jul;64(1):74-85.
[195] James MT, Grams ME, Woodward M, Elley CR, Green JA, Wheeler DC, et al. A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Diabetes Mellitus, and Hypertension With Acute Kidney Injury. Am J Kidney Dis. 2015 Oct;66(4):602-12.
[196] Mocroft A, Ryom L, Begovac J, Monforte AD, Vassilenko A, Gatell J, et al. Deteriorating renal function and clinical outcomes in HIV-positive persons. AIDS. 2014 Mar 13;28(5):727-37.
[197] Turin TC, Coresh J, Tonelli M, Stevens PE, de Jong PE, Farmer CK, et al. One-year change in kidney function is associated with an increased mortality risk. American journal of nephrology. 2012;36(1):41-9.
[198] Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. Kidney international. 2011 Jun;79(12):1331-40.
[199] Ando M, Yanagisawa N, Ajisawa A, Tsuchiya K, Nitta K. Urinary albumin excretion within the normal range is an independent risk for near-term development of kidney disease in HIV-infected patients. Nephrol Dial Transplant. 2011 Dec;26(12):3923-9.
[200] Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. Kidney international. 2011 Jul;80(1):93-104.

[201] Perkins RM, Bucaloiu ID, Kirchner HL, Ashouian N, Hartle JE, Yahya T. GFR decline and mortality risk among patients with chronic kidney disease. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2011 Aug;6(8):1879-86.
[202] van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. Kidney international. 2011 Jun;79(12):1341-52.
[203] Al-Aly Z, Zeringue A, Fu J, Rauchman MI, McDonald JR, El-Achkar TM, et al. Rate of kidney function decline associates with mortality. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2010 Nov;21(11):1961-9.
[204] Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. Jama. 2010 Feb 3;303(5):423-9.
[205] Wyatt CM, Hoover DR, Shi Q, Seaberg E, Wei C, Tien PC, et al. Microalbuminuria is associated with all-cause and AIDS mortality in women with HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010 Sep;55(1):73-7.
[206] Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Franceschini N, Astor BC, Coresh J. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2009 Dec;20(12):2617-24.
[207] Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, Siscovick D, Fried L, Newman A, et al. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2009 Dec;20(12):2625-30.
[208] Rifkin DE, Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Siscovick D, Chonchol M, et al. Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults. Arch Intern Med. 2008 Nov 10;168(20):2212-8.
[209] Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, Svendsen KH, Collins AJ, Prineas RJ, et al. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2006 May;17(5):1444-52.
[210] Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. The New England journal of medicine. 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
[211] Iseki K, Kinjo K, Iseki C, Takishita S. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. Am J Kidney Dis. 2004 Nov;44(5):806-14.
[212] Fried LF, Shlipak MG, Crump C, Bleyer AJ, Gottdiener JS, Kronmal RA, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. J Am Coll Cardiol. 2003 Apr 16;41(8):1364-72.
[213] Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Hypertension. 2003 Nov;42(5):1050-65.
[214] Ringe JD, Dreher R, Genth E. Qualitätssicherung in der Rheumatologie. 3.35 Osteoporose. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. Kommission für Qualitätssicherung; 2008.

[215] Jensky NE, Hyder JA, Allison MA, Wong N, Aboyans V, Blumenthal RS, et al. The association of bone density and calcified atherosclerosis is stronger in women without dyslipidemia: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2011 Nov;26(11):2702-9.
[216] Shen C, Deng J, Zhou R, Chen J, Fan S, Li Z, et al. Relation between bone mineral density, bone loss and the risk of cardiovascular disease in a Chinese cohort. Am J Cardiol. 2012 Oct 15;110(8):1138-42.
[217] Sennerby U, Melhus H, Gedeborg R, Byberg L, Garmo H, Ahlbom A, et al. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. JAMA. 2009 Oct 21;302(15):1666-73.
[218] Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2005 Nov;20(11):1912-20.
[219] Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA, O'Neill WW, Yerkey M, Boura J, et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. Am J Cardiol. 2005 Oct 15;96(8):1059-63.
[220] Saccomanno MF, Ammassari A. Bone disease in HIV infection. Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases. 2011 Jan;8(1):33-6.
[221] Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Aug 15;51(5):554-61.
[222] Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. AIDS. 2012 Apr 24;26(7):825-31.
[223] Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Hansen HB, Qin G, Christiansen C. The long-term predictive value of bone mineral density measurements for fracture risk is independent of the site of measurement and the age at diagnosis: results from the Prospective Epidemiological Risk Factors study. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2006;17(3):471-7.
[224] Cummings SR, Cawthon PM, Ensrud KE, Cauley JA, Fink HA, Orwoll ES, et al. BMD and risk of hip and nonvertebral fractures in older men: a prospective study and comparison with older women. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2006 Oct;21(10):1550-6.
[225] Eklund F, Nordstrom A, Bjornstig U, Nordstrom P. Bone mass, size and previous fractures as predictors of prospective fractures in an osteoporotic referral population. Bone. 2009 Oct;45(4):808-13.
[226] Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ. 1996 May 18;312(7041):1254-9.
[227] Nguyen ND, Eisman JA, Center JR, Nguyen TV. Risk factors for fracture in nonosteoporotic men and women. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007 Mar;92(3):955-62.

[228] van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, et al. Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2004 Jul;19(7):1172-80.

[229] 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.

[230] 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.

[231] 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.

[232] 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.

[233] 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.

[234] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – A Phase 2, Randomized, Double-Blinded Study of the 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. GS-US-299-0102. 2016.

[235] 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. 2016.

[236] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – 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. GS-US-311-1089. 2015.

[237] 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.

[238] 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 and Virologically Suppressed Children. Second Interim Clinical Study Report. GS-US-292-0106. 2015.

[239] 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.

[240] 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 72 Clinical Study Report. GS-US-292-0112. 2015.

[241] 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 96 Clinical Study Report. GS-US-292-0112. 2016.

[242] Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006 Oct;94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[29]] – 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

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

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF wurden direkte Vergleiche durchgeführt (Abschnitt 4.3.1).

Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel unter der Fragestellung, wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben, wurde durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-355, Tabelle 4-356 und Tabelle 4-357 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	21. März 2016
Zeitsegment	1947 bis 2016, 18. März
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [242]

Tabelle 4-355: Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 21. März 2016

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp acquired immune deficiency syndrome/ or exp Human immunodeficiency virus infection/ or exp Human immunodeficiency virus/	396.026
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* deficienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworb* immun*).mp.	466.990
3	1 or 2	468.565
4	exp tenofovir alafenamide/	137
5	((emtricitabin* and tenofovir* alafenamid*) or (FTC* and TAF*)).mp.	93
6	(tenofovir* alafenamid* or alafenamid* or GS-7340* or GS7340* or TAF* or Descovy*).mp.	6.433
7	379270-37-8.rn.	100
8	4 or 5 or 6 or 7	6.433
9	3 and 8	247
10	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1.308.994
11	9 and 10	40

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	21. März 2016
Zeitsegment	1946 to present
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [242]

Tabelle 4-356: Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 bis heute: 21. März 2016

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/ or exp HIV/	273.606
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* deficienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworb* immun*).mp.	354.660
3	1 or 2	359.343
4	(tenofovir* alafenamid* or alafenamid* or GS-7340* or GS7340* or TAF* or Descovy*).mp.	4.491
5	((emtricitabin* and tenofovir* alafenamid*) or (FTC* and TAF*)).mp.	10
6	379270-37-8.mp. or 379270-37-8.rn.	0
7	4 or 5 or 6	4.491
8	3 and 7	86
9	(randomized or placebo).mp. or randomized controlled trial.pt.	686.897
10	8 and 9	6

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials February 2016
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	21. März 2016
Zeitsegment	1991 to present
Suchfilter	kein Filter

Tabelle 4-357: Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 21. März 2016

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/or exp HIV/	7.719
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* deficienc* syndrom*or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworb* immun*).mp.	16.007
3	1 or 2	16.118
4	((emtricitabin* and tenofovir*alafenamid*) or (FTC* and TAF*)).mp.	6
5	(tenofovir* alafenamid* or alafenamid* or GS-7340* or GS7340* or TAF* or Descovy*).mp.	156
6	379270-37-8.mp.	0
7	4 or 5 or 6	156
8	3 and 7	9

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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 zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche nach registrierten Studien mit FTC/TAF im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei antiretroviral nicht-vorbehandelten und 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.

Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

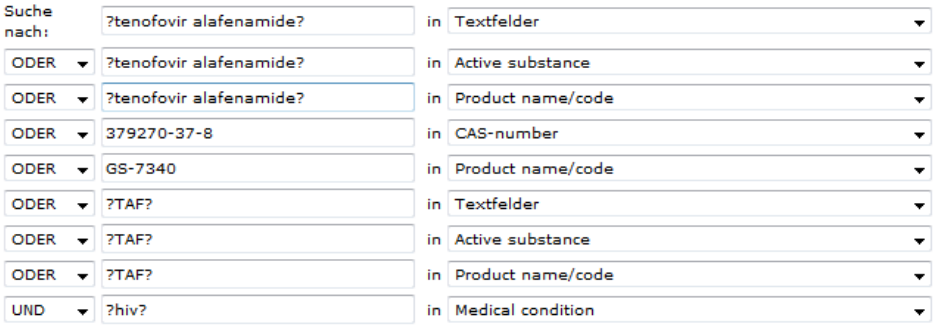
Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	21. März 2016
Suchstrategie	acquired immunodeficiency syndrome OR hiv infection [Condition] AND tenofovir alafenamide OR TAF OR F/TAF OR FTC/TAF OR emtricitabine/tenofovir alafenamide [Intervention] AND All Studies [Recruitment]
Treffer	35

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	21. März 2016
Suchstrategie	"tenofovir alafenamide" OR TAF OR "379270-37-8" OR "GS-7340" [search query]
Treffer	23

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	21. März 2016
Suchstrategie	acquired immunodeficiency syndrome OR hiv infection [Condition] AND tenofovir alafenamide OR TAF OR GS-7340 OR 379270-37-8 [Intervention] AND All [Recruitment Status]
Treffer	33

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	21. März 2016
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	12

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Es wurden keine Publikationen anhand des Volltextes ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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 zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-358: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-10
Clinicaltrials.gov	35	31 (Laufende Nr. 1-31)	4
EU-CTR	23	21 (Laufende Nr. 32-52)	2
ICTRP	33	29 (Laufende Nr. 53-81)	4
PharmNet.Bund	12	10 (Laufende Nr. 82-91)	2
Summe	Σ=103	Σ=91	Σ=12

Tabelle 4-359: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036634	A2 Falsche Intervention
(2)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289	A5 Keine RCT
(3)	NCT01705574	Safety and Efficacy of E/C/F/TDF (Stribild®) Versus RTV-Boosted ATV Plus FTC/TDF (Truvada®) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Women. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705574	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(4)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815736	A1 Falsche Population
(5)	NCT01818596	Open-label Safety Study of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818596	A5 Keine RCT
(6)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854775	A5 Keine RCT
(7)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967940	A6 Studiendauer zu kurz
(8)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968551	A1 Falsche Population
(9)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071082	A5 Keine RCT
(10)	NCT02121795	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Participants Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795	A1 Falsche Population
(11)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269917	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(12)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276612	A5 Keine RCT
(13)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(14)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345226	A1 Falsche Population
(15)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345252	A1 Falsche Population
(16)	NCT02357602	Dose Proportionality of TFV-DP After a Single Dose of GS-7340 in Women. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357602	A1 Falsche Population
(17)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694	A3 Falsche Vergleichstherapie
(18)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431247	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(19)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246	A1 Falsche Population
(20)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556333	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(21)	NCT02600819	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Adults on Chronic Hemodialysis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600819	A5 Keine RCT
(22)	NCT02603107	Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603107	A1 Falsche Population
(23)	NCT02603120	Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to GS-9883/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120	A1 Falsche Population
(24)	NCT02605954	Safety and Efficacy of Switching From Regimens of ABC/3TC + a 3rd Agent to E/C/F/TAF Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV 1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954	A1 Falsche Population
(25)	NCT02607930	Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(26)	NCT02607956	Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(27)	NCT02616029	Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV-1 Infected Adults Harboring the Archived Isolated NRTI Resistance Mutation M184V/M184I. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616029	A5 Keine RCT
(28)	NCT02616783	Switching From a Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Containing Regimen to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults Aged ≥ 60 Years. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783	A1 Falsche Population
(29)	NCT02652624	Safety and Efficacy of Switching to a FDC of GS-9883/F/TAF From E/C/F/TAF, E/C/F/TDF, or ATV+RTV+FTC/TDF in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652624	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(30)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02660905	A5 Keine RCT
(31)	NCT02707601	Efficacy, Safety, and Tolerability of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Treatment for HIV/HCV Co-infected Participants Who Switch to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) or Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (F/R/TAF) Prior to LDV/SOF HCV Treatment. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707601	A3 Falsche Vergleichstherapie
EU-CTR			
(32)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003708-11	A1 Falsche Population
(33)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005114-20	A1 Falsche Population
(34)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000516-25	A5 Keine RCT
(35)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63	A1 Falsche Population
(36)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(37)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002780-26	A5 Keine RCT
(38)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002830-19	A6 Studiendauer zu kurz
(39)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005138-39	A1 Falsche Population
(40)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002673-11	A5 Keine RCT
(41)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003052-31	A1 Falsche Population
(42)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004545-27	A1 Falsche Population
(43)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004779-21	A1 Falsche Population
(44)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000754-38	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(45)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000871-28	A1 Falsche Population
(46)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001339-19	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(47)	2015-002710-74	A Phase 3b Open-Label Pilot Study to Evaluate Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV-1 Inf.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002710-74	A5 Keine RCT
(48)	2015-002711-15	A Phase 3b, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) plus a Third Antiretroviral Agent to the Elvitegr.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002711-15	A1 Falsche Population
(49)	2015-002712-32	A Phase 3b, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Switching from a Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Containing Regimen to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide (E/C/F/T.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002712-32	A1 Falsche Population
(50)	2015-002713-30	A Phase 3b Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Subjects on Chronic Hemodialysis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002713-30	A5 Keine RCT
(51)	2015-004011-20	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir plus either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004011-20	A1 Falsche Population
(52)	2015-004025-14	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and ABC/3TC, or a Fixed Dose Combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of G.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ICTRP			
(53)	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. 2015. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002830-19-DE	A6 Studiendauer zu kurz
(54)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005138-39-BE	A1 Falsche Population
(55)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001193-34-ES	A1 Falsche Population
(56)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003052-31-BE	A1 Falsche Population
(57)	EUCTR2015-002710-74-ES	A study to test the safety, tolerability and how well viral suppression is maintained of switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) fixed dose combination (FDC) in HIV-1 infected subjects who are virologically suppressed and harbor the archived isolated NRTI resistance mutation M184V/M184I. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002710-74-ES	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(58)	EUCTR2015-002711-15-DE	A study to test the safety, tolerability and ability to maintain HIV suppression of of switching from a current regimen consisting of abacavir/lamivudine (ABC/3TC) plus a third antiretroviral agent to the elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) fixed-dose combination (FDC) in the HIV-1 infected subjects who are virologically suppressed. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002711-15-DE	A1 Falsche Population
(59)	EUCTR2015-002712-32-ES	A study to test the safety, tolerability and ability to maintain HIV suppression of switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF) containing regimen to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/ tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) fixed-dose combination (FDC) in the HIV-1 infected subjects aged ? 60 years who are virologically suppressed. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002712-32-ES	A1 Falsche Population
(60)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00036634	A2 Falsche Intervention
(61)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00042289	A5 Keine RCT
(62)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705574	A1 Falsche Population
(63)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01815736	A1 Falsche Population
(64)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818596	A5 Keine RCT
(65)	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. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854775	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(66)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968551	A1 Falsche Population
(67)	NCT02071082	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082	A5 Keine RCT
(68)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276612	A5 Keine RCT
(69)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285114	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(70)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345226	A1 Falsche Population
(71)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345252	A1 Falsche Population
(72)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397694	A3 Falsche Vergleichstherapie
(73)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02469246	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(74)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556333	A5 Keine RCT
(75)	NCT02600819	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Adults on Chronic Hemodialysis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600819	A5 Keine RCT
(76)	NCT02603107	Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603107	A1 Falsche Population
(77)	NCT02603120	Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to GS-9883/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603120	A1 Falsche Population
(78)	NCT02607930	Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607930	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(79)	NCT02607956	Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607956	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(80)	NCT02652624	Safety and Efficacy of Switching to a FDC of GS-9883/F/TAF From E/C/F/TAF, E/C/F/TDF, or ATV+RTV+FTC/TDF in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652624	A1 Falsche Population
(81)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02660905	A5 Keine RCT
PharmNet.Bund			
(82)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(83)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Keine RCT
(84)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A6 Studiendauer zu kurz
(85)	2014-004545-27	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/TenofovirAlafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Subjects who are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(86)	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 Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Subjects. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(87)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(88)	2015-002710-74	A Phase 3b Open-Label Pilot Study to Evaluate Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV-1 Infected Adult Subjects Harboring the Archived Isolated NRTI Resistance Mutation M184V/M184I. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(89)	2015-002711-15	A Phase 3b, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) plus a Third Antiretroviral Agent to the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV-1 Infected Adult Subjects. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(90)	2015-004011-20	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir plus either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(91)	2015-004025-14	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and ABC/3TC, or a Fixed Dose Combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of GS-9883/F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Tabelle 4-360: Überblick der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-10
Clinicaltrials.gov	35	33 (Laufende Nr. 92-124)	2
EU-CTR	23	21 (Laufende Nr. 125-145)	2
ICTRP	33	31 (Laufende Nr. 146-176)	2
PharmNet.Bund	12	11 (Laufende Nr. 177-187)	1
Summe	Σ=103	Σ=96	Σ=7

Tabelle 4-361: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(92)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036634	A2 Falsche Intervention
(93)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289	A5 Keine RCT
(94)	NCT01497899	Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya®) Versus E/C/F/TDF (Stribild®) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497899	A1 Falsche Population
(95)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565850	A1 Falsche Population
(96)	NCT01705574	Safety and Efficacy of E/C/F/TDF (Stribild®) Versus RTV-Boosted ATV Plus FTC/TDF (Truvada®) in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Women. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705574	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(97)	NCT01780506	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya®) Versus E/C/F/TDF (Stribild®) in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780506	A1 Falsche Population
(98)	NCT01797445	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya®) Versus E/C/F/TDF (Stribild®) in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797445	A1 Falsche Population
(99)	NCT01818596	Open-label Safety Study of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1 Positive Patients With Mild to Moderate Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818596	A5 Keine RCT
(100)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854775	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(101)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967940	A6 Studiendauer zu kurz
(102)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968551	A3 Falsche Vergleichstherapie
(103)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071082	A5 Keine RCT
(104)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269917	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(105)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276612	A5 Keine RCT
(106)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(107)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345226	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(108)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345252	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(109)	NCT02357602	Dose Proportionality of TFV-DP After a Single Dose of GS-7340 in Women. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357602	A1 Falsche Population
(110)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694	A3 Falsche Vergleichstherapie
(111)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431247	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(112)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(113)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556333	A5 Keine RCT
(114)	NCT02600819	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Adults on Chronic Hemodialysis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600819	A5 Keine RCT
(115)	NCT02603107	Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603107	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(116)	NCT02603120	Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to GS-9883/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(117)	NCT02605954	Safety and Efficacy of Switching From Regimens of ABC/3TC + a 3rd Agent to E/C/F/TAF Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV 1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(118)	NCT02607930	Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(119)	NCT02607956	Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(120)	NCT02616029	Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV-1 Infected Adults Harboring the Archived Isolated NRTI Resistance Mutation M184V/M184I. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616029	A5 Keine RCT
(121)	NCT02616783	Switching From a Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Containing Regimen to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults Aged ≥ 60 Years. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(122)	NCT02652624	Safety and Efficacy of Switching to a FDC of GS-9883/F/TAF From E/C/F/TAF, E/C/F/TDF, or ATV+RTV+FTC/TDF in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652624	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(123)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02660905	A5 Keine RCT
(124)	NCT02707601	Efficacy, Safety, and Tolerability of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Treatment for HIV/HCV Co-infected Participants Who Switch to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) or Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (F/R/TAF) Prior to LDV/SOF HCV Treatment. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707601	A3 Falsche Vergleichstherapie
EU-CTR			
(125)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003708-11	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(126)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004458-27	A1 Falsche Population
(127)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000102-37	A1 Falsche Population
(128)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000516-25	A5 Keine RCT
(129)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63	A1 Falsche Population
(130)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10	A1 Falsche Population
(131)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002780-26	A5 Keine RCT
(132)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002830-19	A6 Studiendauer zu kurz

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(133)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002673-11	A5 Keine RCT
(134)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003052-31	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(135)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004545-27	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(136)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004779-21	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(137)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000754-38	A1 Falsche Population
(138)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000871-28	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(139)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001339-19	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(140)	2015-002710-74	A Phase 3b Open-Label Pilot Study to Evaluate Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV-1 Inf.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002710-74	A5 Keine RCT
(141)	2015-002711-15	A Phase 3b, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) plus a Third Antiretroviral Agent to the Elvitegr.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002711-15	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(142)	2015-002712-32	A Phase 3b, Randomized, Open-Label Study to Evaluate Switching from a Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Containing Regimen to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide (E/C/F/T.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002712-32	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(143)	2015-002713-30	A Phase 3b Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Subjects on Chronic Hemodialysis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002713-30	A5 Keine RCT
(144)	2015-004011-20	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir plus either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004011-20	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(145)	2015-004025-14	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and ABC/3TC, or a Fixed Dose Combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of G.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ICTRP			
(146)	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. 2015. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002830-19-DE	A6 Studiendauer zu kurz
(147)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001193-34-ES	A1 Falsche Population
(148)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003052-31-BE	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(149)	EUCTR2015-002710-74-ES	A study to test the safety, tolerability and how well viral suppression is maintained of switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) fixed dose combination (FDC) in HIV-1 infected subjects who are virologically suppressed and harbor the archived isolated NRTI resistance mutation M184V/M184I. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002710-74-ES	A5 Keine RCT
(150)	EUCTR2015-002711-15-DE	A study to test the safety, tolerability and ability to maintain HIV suppression of of switching from a current regimen consisting of abacavir/lamivudine (ABC/3TC) plus a third antiretroviral agent to the elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) fixed-dose combination (FDC) in the HIV-1 infected subjects who are virologically suppressed. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002711-15-DE	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(151)	EUCTR2015-002712-32-ES	A study to test the safety, tolerability and ability to maintain HIV suppression of switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF) containing regimen to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/ tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) fixed-dose combination (FDC) in the HIV-1 infected subjects aged ? 60 years who are virologically suppressed. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002712-32-ES	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(152)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00036634	A2 Falsche Intervention
(153)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00042289	A5 Keine RCT
(154)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497899	A1 Falsche Population
(155)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565850	A1 Falsche Population
(156)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705574	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(157)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780506	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(158)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01797445	A1 Falsche Population
(159)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818596	A5 Keine RCT
(160)	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. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854775	A5 Keine RCT
(161)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968551	A3 Falsche Vergleichstherapie
(162)	NCT02071082	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082	A5 Keine RCT
(163)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276612	A5 Keine RCT
(164)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285114	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(165)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345226	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(166)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345252	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(167)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397694	A3 Falsche Vergleichstherapie
(168)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02469246	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(169)	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: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556333	A5 Keine RCT
(170)	NCT02600819	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of E/C/F/TAF Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Infected Adults on Chronic Hemodialysis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600819	A5 Keine RCT
(171)	NCT02603107	Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603107	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(172)	NCT02603120	Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to GS-9883/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603120	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(173)	NCT02607930	Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607930	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(174)	NCT02607956	Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607956	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(175)	NCT02652624	Safety and Efficacy of Switching to a FDC of GS-9883/F/TAF From E/C/F/TAF, E/C/F/TDF, or ATV+RTV+FTC/TDF in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Women. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652624	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(176)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02660905	A5 Keine RCT
PharmNet.Bund			
(177)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(178)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(179)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Keine RCT
(180)	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. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A6 Studiendauer zu kurz
(181)	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 Positive Subjects who are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(182)	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 Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Subjects. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(183)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(184)	2015-002710-74	A Phase 3b Open-Label Pilot Study to Evaluate Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV-1 Infected Adult Subjects Harboring the Archived Isolated NRTI Resistance Mutation M184V/M184I. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(185)	2015-002711-15	A Phase 3b, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) plus a Third Antiretroviral Agent to the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV-1 Infected Adult Subjects. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(186)	2015-004011-20	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir plus either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(187)	2015-004025-14	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and ABC/3TC, or a Fixed Dose Combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of GS-9883/F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-362 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 4-362 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-362 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G292-0102

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 G0102 teilnahmen • Keine bisherige Einnahme zugelassener oder experimenteller antiretroviraler Substanzen. Ausnahme: DRV+COBI in der offenen Extensionsphase der Studie G292-0102 • Genotypischer Resistenztest zum Screening musste Sensitivität gegenüber FTC und TDF gezeigt haben. Ausnahme: Patienten, die an der offenen Extensionsphase der Studie G292-0102 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 drei 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, wurde 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 drei 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 • Die 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/COBI/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 Response Raten (<50 HIV-1-RNA-Kopien/mL gemäß dem FDA Snapshot-Algorithmus) zu Woche 24 zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu zeigen. Es wurde für beide Behandlungsgruppen eine Response Rate 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 Knochendichte 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 Knochendichte 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-Knochendichte-Wert zu Baseline haben Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set Alle Patienten die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-Knochendichte-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-Knochendichte-Wert zu Baseline haben Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis EVG/COBI/FTC/TAF erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-Knochendichte-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 (z. B. 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 Endpunkts 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 <20 Kopien/mL zu Woche 48, definiert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		durch den Snapshot-Algorithmus • Veränderung 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), Imputationsmethode: Missing=Failure und Missing=Exclude • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL, definiert durch zwei unterschiedliche Imputationsmethoden (Missing=Failure und Missing=Exclude) 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 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 Knochendichte 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 (schwarz/nicht-schwarz) • 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, 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.

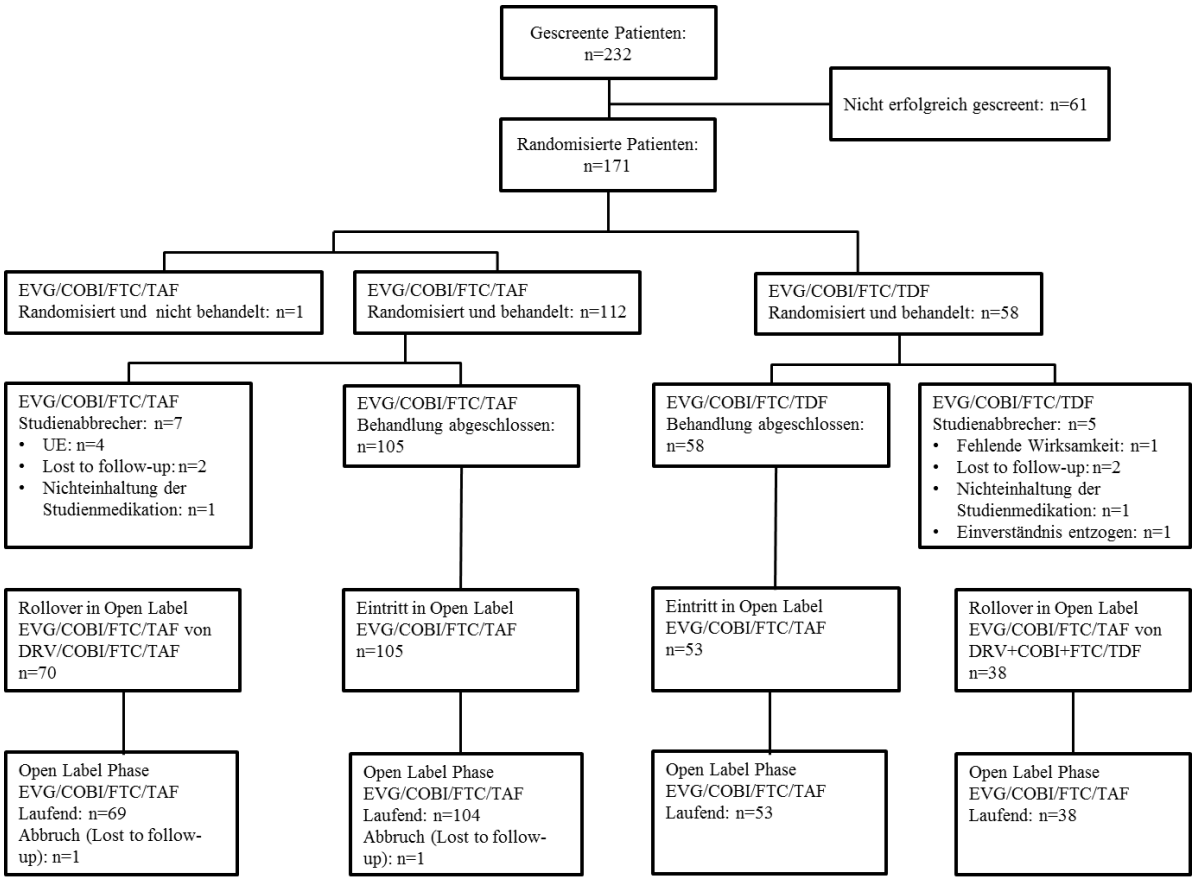


Abbildung 448: Flow-Chart der Studie G292-0102

Tabelle 4-363 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G292-0104

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 electronic Case Report Form (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 im Urin • 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 sechs 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 sexuell abstinent. o Patientinnen, die hormonelle Verhütungsmethoden nutzten, müssen diese Methode für mindestens drei 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
Die 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 Knochendichte 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 Response Raten (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 Response Rate von 0,85 (basierend auf Studie G292-0102), 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 Knochendichte 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 Knochendichte 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 G292-0102) 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-Knochendichte-Wert zu Baseline haben Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-Knochendichte-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 (z. B. 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 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 Imputationsmethoden (Missing=Failure und Missing=Exclude) • Veränderung der $\log_{10}$ HIV-1-RNA Kopien/mL zu Woche 48 und 96 deskriptiv bzw. mittels ANOVA • Prozentuale Veränderung 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 Knochendichte 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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-3L 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 (</≥50 Jahre) • Geschlecht (männlich/weiblich)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Rasse (schwarz/nicht-schwarz) • Baseline HIV-1-RNA (≤/>100.000 Kopien/mL) • Baseline CD4-Zellzahl (≤/>200 Zellen/µL) • Region (USA/ex-USA) • Adhärenz zur Studienmedikation (</≥95%) Alle Subgruppenanalysen wurden basierend auf dem 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
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, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, eCRF=Electronic Case Report Form, $eGFR_{CG}$=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=Obergrenze des Normbereichs

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

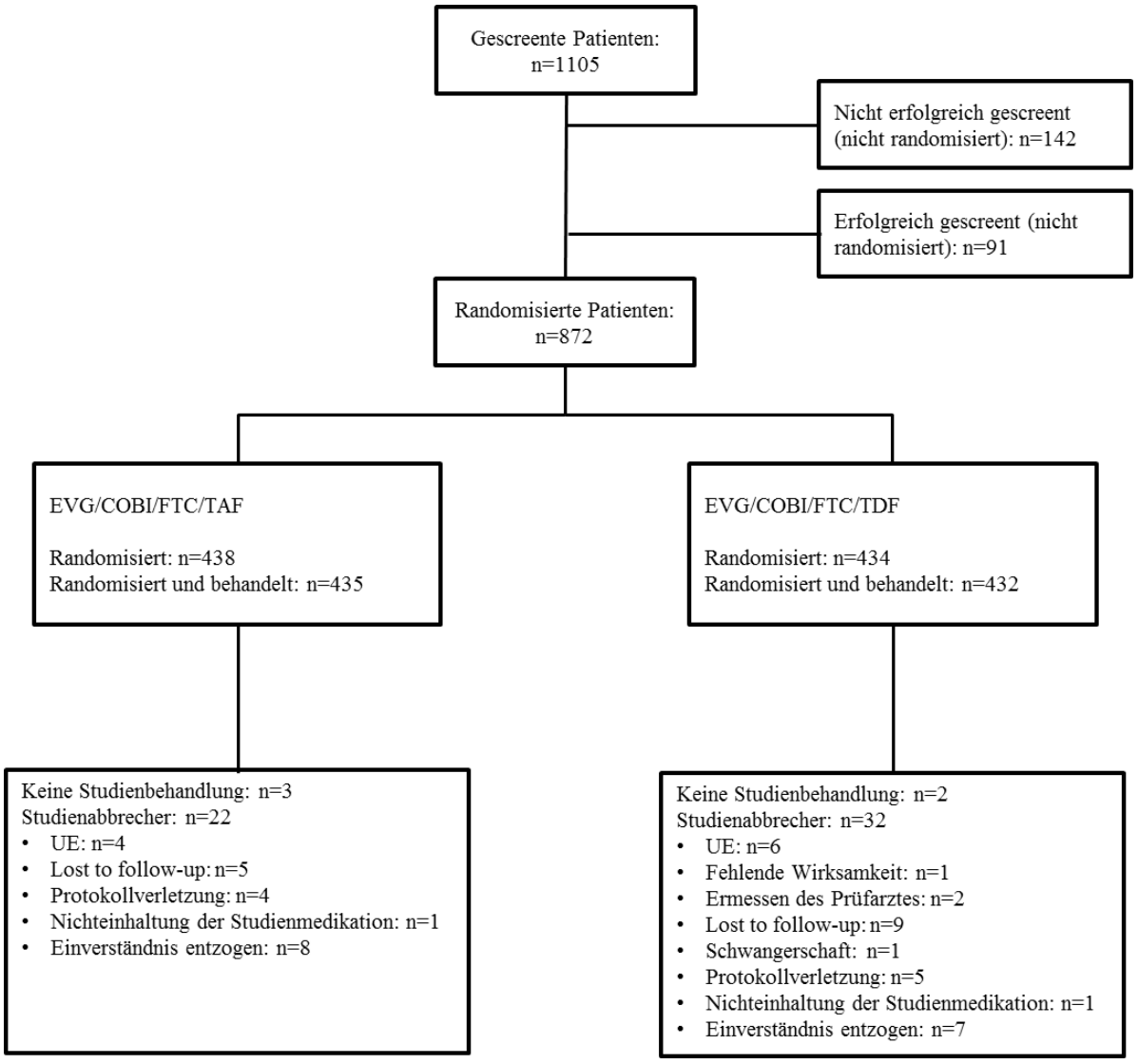


Abbildung 449: Flow-Chart der Studie G292-0104

Tabelle 4-364 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G292-0106

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 Veränderung 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/1,73 m^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 sechs 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zweimal nachgewiesen innerhalb von sechs 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 sexuell abstinent ab dem Screening o Patientinnen, die hormonelle Verhütungsmethoden nutzten, müssen diese Methode für mindestens drei 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. • Fähigkeit 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		antiretroviraler Medikamente zu irgendeiner Zeit (ausgenommen: Prävention für die Mutter-Kind Übertragung) • Nachweis einer aktiven Lungentuberkulose oder extrapulmonalen Krankheit innerhalb von drei 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 • Bekannte 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

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>HIV-1-Infektion), die parenterale antibiotische oder antimykotische Therapien innerhalb 30 Tage vor Baseline erfordern
• Teilnahme in anderen klinischen Studien 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>
</table>
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<table><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> 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 Prüfarztes 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>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Primäres Zielkriterium: • 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 (G292-0102 und G292-0103 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} gleich 0,37 ng x hr/mL ist und die Äquivalenzgrenze zwischen 0,7 und 1,43 liegt. 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 (G292-0102 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 G292-0102) eine Wahrscheinlichkeit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		von 92% mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu 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 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 V_z/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 Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule • Knochen-Serum-Biomarker (z. B. N-Telopeptide, C-Telopeptide) • Frakturen • Serum-Kreatinin

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• eGFR bestimmt durch die Schwartz 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-Knochendichte-Wert zu Baseline haben Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set: Alle Patienten die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		fehlenden Wirbelsäule-Knochendichte-Wert zu Baseline haben. 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, 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.

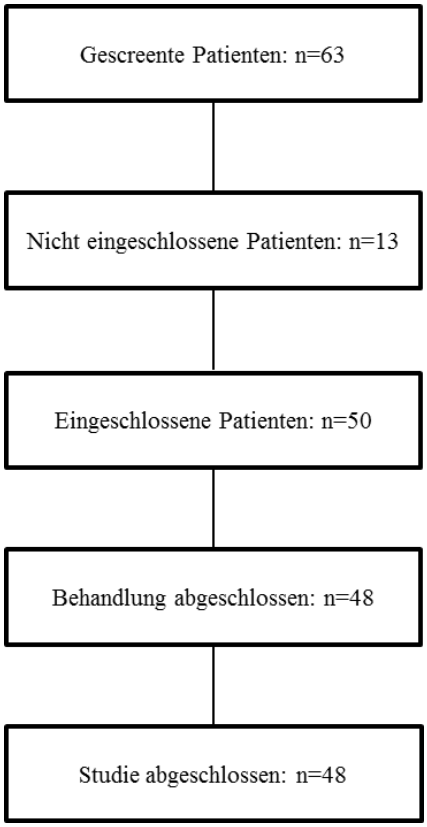


Abbildung 450: Flow-Chart der Studie G292-0106

Tabelle 4-365 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G292-0109

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 Knochendichte 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 virologischem 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 Komitees („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 sechs 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 sexuell abstinent ab dem Screening o Patientinnen, die hormonelle Verhütungsmethoden nutzten, müssen diese Methode für mindestens drei 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
Die 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><u>EVG/COBI/FTC/TAF-Gruppe</u>:
EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg) einmal täglich oral mit Nahrung, zu ungefähr der gleichen Tageszeit

<u>TDF-Kombinationstherapie Gruppe</u>:
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><u>Primäres Zielkriterium</u>:
Nachweis einer Nichtunterlegenheit eines Therapiewechsel zu einer TAF- haltigen Behandlung verglichen mit der 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 Knochendichte 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 hierfür war, dass zur Zulassung aktuelle Daten einer virologisch supprimierten Population eingereicht werden sollten. Eine Analyse, in der 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-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		hoc Analyse hinzugefügt: 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 Knochendichte 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 Response Rate 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 Patienten 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		abgebrochen hat. Bei den Zwischenanalysen wurde die Sicherheit untersucht. 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Per Protokoll Set zu Woche 48 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 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-Knochendichte-Wert zu Baseline haben. Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-Knochendichte-Wert zu Baseline haben. DXA-Analyse-Set zu Woche 48 Verwendung der LOCF-Imputationsmethode für die beiden Schlüsselendpunkte Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule Hüft- DXA-Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten, und keinen fehlenden Hüft-Knochendichte-Wert zu Baseline haben. Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-Knochendichte-Wert zu Baseline haben. EFV-assoziiertes Symptom Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und die Bewertung der EFV-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 haben **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 [Missing=Exclude]) • 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 [Missing=Failure]) • 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-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 der Behandlung im Woche 48-Analysefenster hatten, aufgrund: o Studienbehandlung wurde aufgrund unerwünschtem Ereignis oder Tod abgebrochen (unabhängig vom letzten HIV-1-RNA-Wert) o Therapieabbruch aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse, Tod und fehlende Wirksamkeit (z. B. 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 Level 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		durchgeführt. • 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 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 Imputationsmethoden (Missing=Failure und Missing=Exclude) • Prozentuale Veränderung 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 Knochendichte 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

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 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-3L 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,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung und Interaktion zwischen dem 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 (</≥50 Jahre) • Geschlecht (weiblich/männlich) • Rasse (schwarz/nicht-schwarz) • Region (USA/ex-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 wurde 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 CD4-Zellzahl zu Baseline durchgeführt. Für die Sicherheitsanalysen wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Stratifiziert wurde dabei nach: • Alter (</≥50 Jahre) • Geschlecht (weiblich/männlich) • Rasse (schwarz/nicht-schwarz) • Region (USA/ex-USA) • Vorbehandlung (EVG/COBI/FTC/TDF oder EFV/FTC/TDF oder ATV/r+FTC/TDF oder ATV/co+FTC/TDF) Außerdem wurde 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 (Knochendichte 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Beta-2-Mikroglobulin/Kreatinin-Ratio im Urin • Protein/Kreatinin-Ratio im Urin • Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin • 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
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, 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.

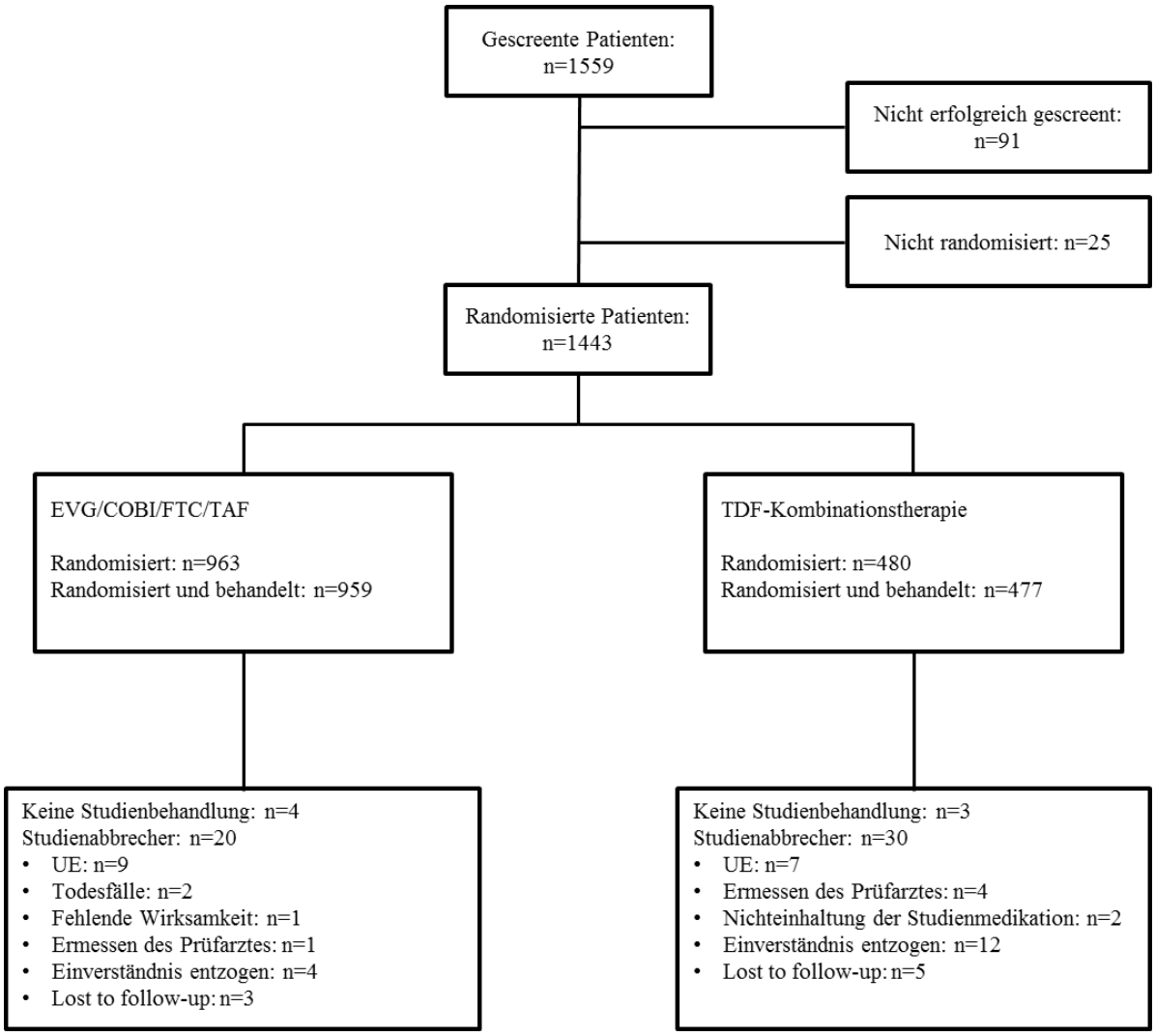


Abbildung 451: Flow-Chart der Studie G292-0109

Tabelle 4-366 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G292-0111

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 electronic Case Report Form (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 Knochendichte in der Wirbelsäule zu den sekundären

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zielkriterien und als 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/Kreatinin-Ratio • 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-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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
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 sechs 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 sexuell abstinent. o Patientinnen, die hormonelle Verhütungsmethoden nutzten, müssen diese Methode für mindestens drei 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 sexuell 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 • 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

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>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
• 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
• Die 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,</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>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>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</td><td><u>Primäres Zielkriterium</u>:
Bewertung der Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	EVG/COBI/FTC/TDF anhand des Erreichens von HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 48 Sekundäre Zielkriterien: • Bestimmung der Sicherheit der beiden Studienbehandlungen mittels prozentualer Veränderung des Baseline-Wertes der Knochendichte 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 Knochendichte 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einer Power von mindestens 95%, eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 12% hinsichtlich der Differenz der Response Raten (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 Response Rate von 0,85 (basierend auf Studie G292-0102), 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 Knochendichte 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 Knochendichte 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 G292-0102) 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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
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** <u>Randomisiertes Analyse-Set</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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-Knochendichte-Wert zu Baseline haben Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-Knochendichte-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**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 <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 (z. B. Einverständnis zurückgezogen, Lost-to-follow-up, umgezogen) und letzter verfügbarer HIV-1-RNA-Wert während Behandlung war <50 Kopien/mL

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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 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 (Missing=Failure und Missing=Exclude) • Veränderung der $\log_{10}$ HIV-1-RNA Kopien/mL zu Woche 48 und 96 deskriptiv bzw. mittels ANOVA • Prozentuale Veränderung 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 Knochendichte 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 **Patient-Reported Outcomes:** • Health Utilization Assessment ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten • EQ-5D-3L 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 (</≥50 Jahre) • Geschlecht (männlich/weiblich) • Rasse (schwarz/nicht-schwarz) • Baseline HIV-1-RNA (≤/>100.000 Kopien/mL) • Baseline CD4-Zellzahl (≤/>200 Zellen/µL) • Region (USA/ex-USA) • Adhärenz zur Studienmedikation (</≥95%) Alle Subgruppenanalysen wurden basierend auf dem 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	<u>EVG/COBI/FTC/TAF-Gruppe:</u> a) 435

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) 431 c) 431 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
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, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, eCRF=Electronic Case Report Form, $eGFR_{CG}$=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.

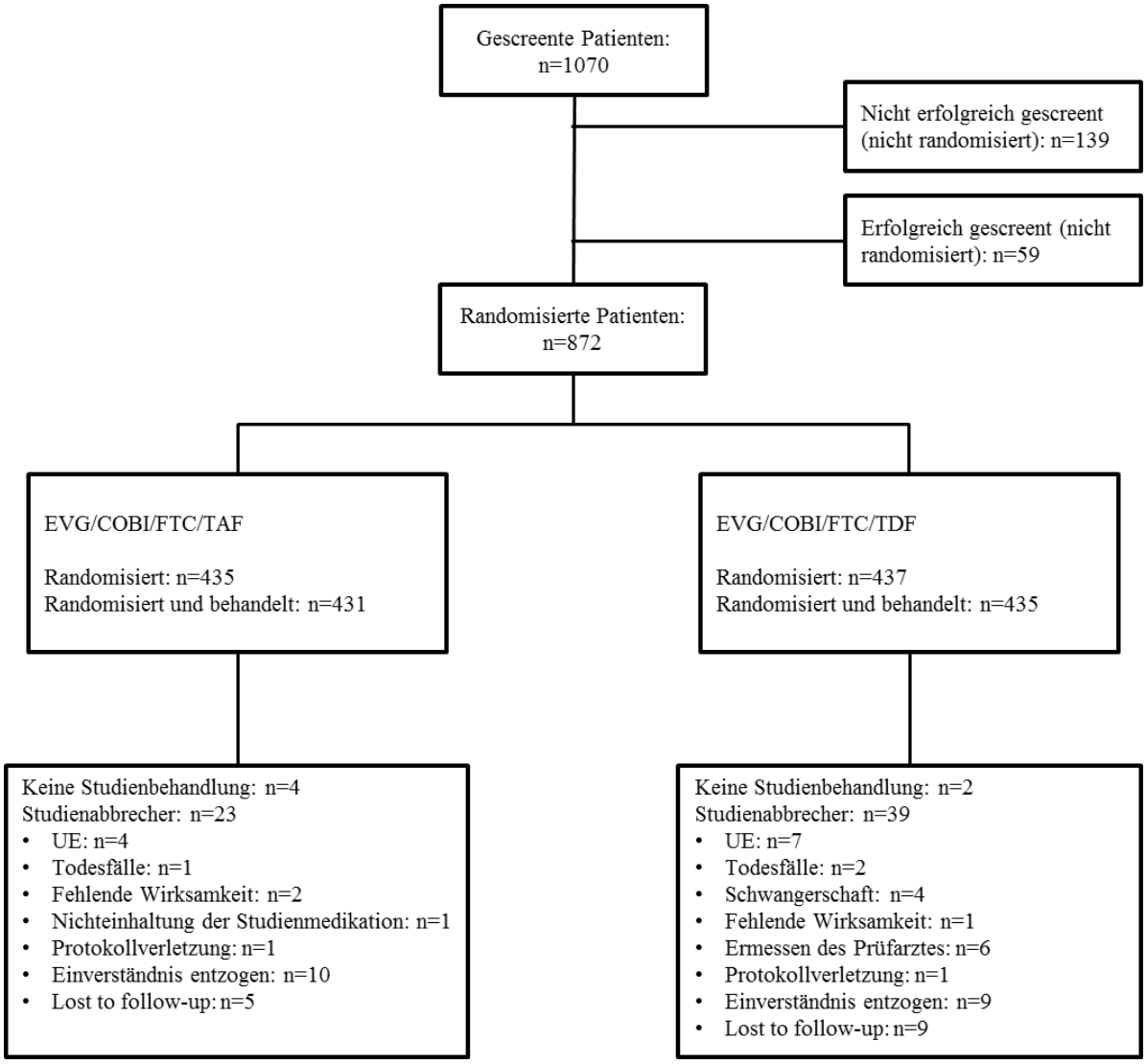


Abbildung 452: Flow-Chart der Studie G292-0111

Tabelle 4-367 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G292-0112

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 antiretrovirale Therapie 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 sechs 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, gewichtsabhängig • 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 sechs 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 drei 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 sexuell abstinent o Patientinnen, die hormonelle Verhütungsmethoden nutzten, müssen diese Methode für mindestens drei Monate vor Studienbehandlung verwendet haben • Männliche Patienten stimmten zu, eine hochwirksame Verhütungsmethode zu verwenden oder sind nicht-heterosexuell aktiv oder sexuell 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
4	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 von 80-125% war. 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-Knochendichte-Wert zu Baseline haben Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-Knochendichte-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:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kaplan-Meier Analyse • Adhärenz der Studienmedikation <u>Primäre renale Endpunkte:</u> 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 ($eGFR_{CKD\text{-}EPI,\ creatine}$) <u>Sekundäre renale Endpunkte:</u> • 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 im Urin retinolbindendes Protein zu Kreatin und Verhältnis von beta-2-microglobulin zu Kreatin • Andere Biomarker (wie z. B. Urin-Kreatin) **Wirksamkeitsanalyse** <u>Primärer Endpunkt:</u> 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 24-Analysefenster: Patienten die keine HIV-1-RNA-Werte während Behandlung im Woche 24-Analysefenster hatten, aufgrund: o Studienbehandlung wurde aufgrund unerwünschtem Ereignis oder Tod abgebrochen (unabhängig vom letzten HIV-1-RNA-Wert) o Behandlungsabbruch aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse, Tod und fehlende Wirksamkeit (z. B. 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 Knochendichte 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, AST=Aspartat-Aminotransferase, 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.

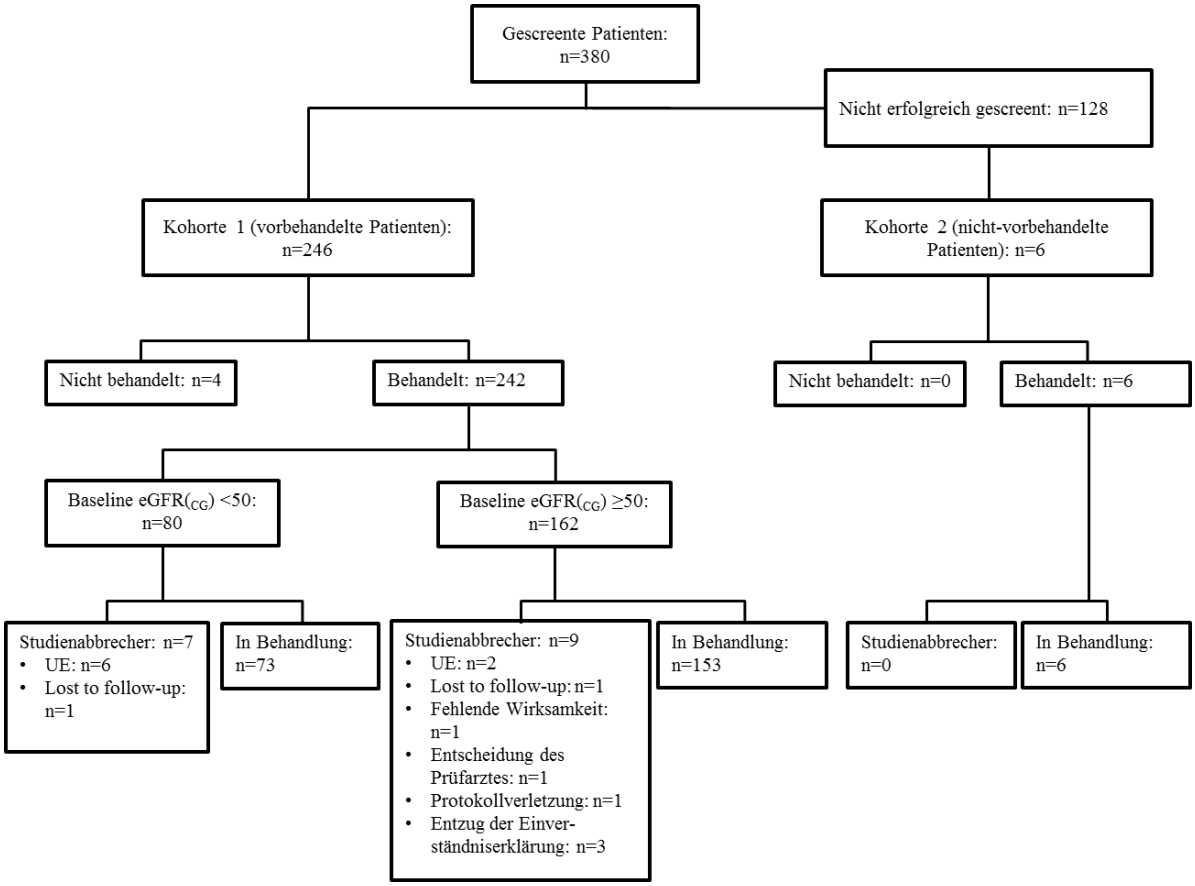


Abbildung 453: Flow-Chart der Studie G292-0112

Tabelle 4-368 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G299-0102

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide im Vergleich zu mit Cobicistat-geboosterten Darunavir mit Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate bei HIV-1-infizierten, antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase II, doppel-blind, multizentrisch, randomisiert, aktiv-kontrolliert; Zuteilungsverhältnis: 2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusammenfassung der Verwaltungsschreiben, der Änderungen, einer unabsichtlichen Entblindung sowie dem Beendungsbrief der Studie. Änderung 1, 06. Juni 2012: • Spezifische und zusätzliche Informationen bezüglich der unerlaubten/zu vermeidenden Medikationen • Protokoll und DXA Visiten erhalten größere Zeitspannen bei 24 und 28 Wochen • Vorgaben für die Meldung von Ungünstigen Ereignissen/Wirkungen wurden in Übereinstimmung mit der CT3 Regulation der Europäischen Union aktualisiert Verwaltungsschreiben 1, 29. Februar 2012: • Erklärung, dass für die log Veränderungsberechnungen jedes HIV RNA Ergebnis <50 Kopien/mL als 50 Kopien/mL gerechnet wird Verwaltungsschreiben 2, 13. April 2012: • Mehr spezifische und zusätzliche Informationen bezüglich der unerlaubten/zu vermeidenden Medikationen. Diese Änderung wurde nachträglich in die 1. Änderung des Protokolls eingefügt Verwaltungsschreiben 3, 07. August 2012 • Die Gilead Sciences Inc. Bewertungsskala für die schwere der ungünstigen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ereignissen wurde aktualisiert Verwaltungsschreiben 4, 06. November 2012 • Cystatin C wurde als Biomarker für die Nierenfunktion hinzugefügt. Er soll nach der Basis Beobachtung, sowie nach 12, 24 und 48 Wochen von Blutproben ausgewertet werden Verwaltungsschreiben 5, 06. März 2013 • Der medizinische Monitor von Gilead wechselte von Dr. Huyen Cao zu Dr. Hal Martin Schreiben wegen unbeabsichtigter Entblindung von Studiendaten, 17. Juni 2013 • Am 13. Juni 2013 erhielten alle Forschungseinrichtungen unbeabsichtigte Meldungen zur Entblindung. Gilead hat nicht geplant diese Entblindung durchzuführen, bevor alle Patienten eine Behandlungsdauer von 48 Wochen erreicht haben. Nach Bekanntwerden dieser unbeabsichtigten Entblindung wurden unverzüglich alle Einrichtungen kontaktiert und angewiesen die Anzahlt der Patienten, die Zugang zu Informationen der Behandlungsvergabe haben, zu minimieren. Außerdem wurden die Einrichtungen angewiesen alle Meldungen bezüglich dieser Entblindung zu löschen (dies schließt sowohl E-Mail als auch Fax Benachrichtigungen ein). Nach weiterer Überprüfung dieses Vorfalls durch Gilead wurde angemerkt, dass diese Kommunikation zur Behandlung dieses Vorfalls nicht angebracht und verfrüht war. In Folge dessen wurde am 13. Juni 2013 ein Entblindungsschreiben von Gilead veröffentlicht, welches das Ereignis der Entblindung beschrieb und wies die Einrichtungen an, die Behandlung der Patienten bis die sekundäre Analyse nach 48 Wochen im Oktober 2013 vollständig sei, weiterhin verblindet durchzuführen. Patienten, die über ihre Behandlung im Klaren waren wurden angewiesen die zugewiesene Studienmedikation wie bisher fortzusetzen. • Zum Zeitpunkt dieser unbeabsichtigten Entblindung war die Studie in Woche 24 des primären Endpunktes für die Effizienz und die Analyse wurde bereits

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		durchgeführt. Von den 153 randomisierten Patienten hatten 56 die 48 Wochen Visite für den sekundären Endpunkt durchgeführt. Gilead war bewusst, dass 1 Patient über seine Behandlung während des Entblindungsschreibens aufgeklärt wurde. Gilead führte Sensitivitätsanalysen für die Daten, die nach der Entblindung gesammelt wurden, durch um etwaige Veränderungen in den Berichten zu subjektiven Ereignissen fest zu stellen. Die Ergebnisse deuteten darauf hin, dass es keine Veränderung in Berichten zu subjektiven Ergebnissen gab. Beendungsbrief, 10. Oktober 2013 • Die Prüfärzte wurden über Gileads Entscheidung, die aktuelle Studie zu beenden, informiert. Grund für dieses frühe Studienende war keine Sicherheitsangelegenheit. Den Patienten wurde die Möglichkeit gegeben in der überlappenden Verlängerungsphase der Studie G292-0102 und EVG/COBI/FTC/TAF zu erhalten, falls sie die Einschlusskriterien dieser Studie erfüllen, anstatt in der Verlängerungsphase der aktuellen Studie teilzunehmen. Falls ein Patient die Einschlusskriterien der Studie G292-0102 nicht erfüllte oder sich entschied nicht an der open-label Verlängerungsphase der Studie G292-0102 teil zu nehmen, mussten sie die Studienmedikation beenden und bekamen von ihrem Arzt eine antivirale Therapie verschrieben. Verwaltungsschreiben 6, 02. Dezember 2013: • Der medizinische Monitor von Gilead wechselte von Dr. Hal Martin zu Dr. Mooupali Das
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Erwachsene (>18 Jahre) Männer oder nicht schwangere Frauen • Fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben, die vor dem Start des Studienprozedere eingeholt werden musste • Generelle medizinische Verfassung die, nach Ansicht des Prüfers, keine negativen Auswirkungen auf die Beurteilung und die Beendigung der Studie hat

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Plasma HIV-1 RNA Level ≥5,000 Kopien/mL • CD4+ Zellen Anzahl >50 Zellen/µL • Kein vorheriger Gebrauch jeglicher zugelassener oder investigativer anti-HIV Medikamente zu irgendeiner Zeit • Genotypischer Resistenztest zum Screening musste Sensitivität auf DRV, TDF und FTC gezeigt haben • Normales Elektrokardiogramm (EKG): andernfalls musste der Prüfarzt bestätigen, dass die Abweichung nicht klinisch relevant ist • Adäquate Nierenfunktion: eGFR≥70 mL/min gemäß Cockcroft-Gault Formel • Lebertransaminasen (Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat Aminotransferase (AST)) ≤2.5 x Obergrenze des Normbereichs (upper limit of normal, ULN) • Gesamt-Bilirubin≤1.5 mg/dL • Serum-Amylase ≤5 x ULN (Patienten mit Serum-Amylase>5 x ULN blieben geeignet, falls Serumlipase≤1.5 x ULN) • Adäquate hämatologische Funktion (absolute Zahl neutrophiler Granulozyten ≥750/mm^3; Thrombozyten≥50.000/mm^3; Hämoglobin≥8,5 g/dL) • Normales Schilddrüsen-stimulierendes Hormon (thyroid-stimulating hormone, TSH) • Gebärfähige Frauen mit negativem Schwangerschaftstest • 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 o Patientinnen die post-menopausal waren und das Ausbleiben der Mensis für ≥12 Monate und Hormoninsuffizienz (d. h. Serum-Follikel-stimulierendes Hormonspielgel (FSH) im postmenopausalen Bereich) nachweisen konnten. Wenn das Aussetzen der Menstruation <12 Monate oder der FSH nicht im postmenopausalen Bereiche war wurde die Patientin als gebärfähig eingestuft und musste einwilligen effektive Verhütungsmethoden zu benutzen

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 FSH innerhalb des postmenopausalen Bereichs aufweisen • Männliche Patienten stimmten zu, eine hochwirksame Verhütungsmethode während heterosexuellem Verkehr während der Studie und für 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung zu verwenden <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 in den letzten 30 Tagen vor Eintritt in die Studie • Dekompensierte Zirrhose (d. h. Aszites, Enzephalopathie, etc.) • Aktueller Alkohol-oder Substanzgebrauch, der, nach Ansicht des Prüfarztes die Studien-Compliance des Patienten potentiell beeinträchtigt • 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 • Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre (vor dem Screening) oder bestehende Malignität außer kutanes Kaposi-Sarkom (KS), Basalzellkarzinom oder reseziertes, nicht-invasives kutanes Plattenepithelkarzinom. Patienten mit kutanem KS waren geeignet, durften allerdings innerhalb von 30 Tagen vor Baseline keine systemische Therapie für KS erhalten, und es durfte auch nicht erwartet werden, dass sie während der Studie eine systemische Therapie benötigen • Stillende Frauen • Positiver Serum-Schwangerschaftstest (gebärfähige Frauen) • Patientinnen, die eine nicht Östrogen

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
basierte hormonelle Verhütungsmethode verwendeten wurden angewiesen dieselbe Methode für mindestens drei Monate vor Studienbeginn zu benutzen

Implantierter Defibrillator oder Schrittmacher
Aktive, ernste Infektionen (andere als HIV 1-Infektion), die parenterale antibiotische oder antimykotische Therapien innerhalb 30 Tage vor Baseline erfordern
Die 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 DRV und COBI eingenommen werden sollen

<table>
<tr><th>Medikamentenklasse</th><th>Verbotene Wirkstoffe*</th></tr>
<tr><td>Alpha-Adrenerge Rezeptor-Antagonisten</td><td>Alfuzosin</td></tr>
<tr><td>Analeptika</td><td>Modafinil</td></tr>
<tr><td>Antikonvulsiva</td><td>Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin</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</td><td>Alle Agenten, einschließlich Dexamethason</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gebrauch (≤1 Woche) von Prednison als Steroid-Burst * Einnahme jeglicher der genannten Medikamente wurde mindestens 30 Tage vor der Baseline Visite und für die Dauer der Studie abgebrochen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	38 Studienzentren in 2 Ländern: USA (37) Puerto Rico (1)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>DRV/COBI/FTC/TAF -Gruppe:</u> DRV/COBI/FTC/TAF (800/150/200/10 mg) + Placebo, einmal täglich oral mit Nahrung, zu ungefähr der gleichen Tageszeit <u>DRV+COBI+FTC/TDF-Gruppe:</u> DRV+COBI+FTC/TDF (800/150/200/300 mg) + Placebo, einmal täglich oral mit Nahrung, zu ungefähr der gleichen 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	<u>Primäres Zielkriterium:</u> • Bewertung der Wirksamkeit von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu DRV+COBI+FTC/TAF bei HIV-1 infizierten, nicht-vorbehandelten Erwachsenen, anhand des Erreichens von HIV-1 RNA<50 Kopien/mL zu Woche 24 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • Bewertung der Wirksamkeit von DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu DRV+COBI+FTC/TAF bei HIV-1 infizierten, antiretrovirale Therapie-naiven Erwachsenen, anhand des Erreichens von HIV-1 RNA<50 Kopien/mL zu Woche 48 • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Studienbehandlungen während der Behandlungszeit von 48 Wochen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zusammenfassung der klinischen Knochenmineraldichte von Wirbelsäule und Hüfte nach Baseline und Grad wurden zur Sicherheitsanalyse hinzugefügt um den Einfluss der Behandlung auf die Sicherheit der Knochen weiter zu untersuchen. Anstatt des sonst üblichen Wilcoxon Rangsummentests wurde eine ANOVA benutzt, um den Unterschied zu Baseline zwischen den Behandlungsarmen zu vergleichen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Gesamtzahl von 100 Patienten wurde der Behandlungsgruppe (DRV/COBI/FTC/TAF) zugewiesen um die Resonanzrate von HIV-1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		RNA<50 Kopien/mL zu Woche 24 zu schätzen, was für die Planung der Phase III Studie benötigt wurde. Eine Gesamtzahl von 150 Patienten hatte 56% Power um eine Nichtunterlegenheitsgrenze unter Berücksichtigung der Resonanzrate von HIV-1 RNA <50 Kopien/mL zu Woche 24 auszuwerten, wenn eine Resonanzrate von 88% in beiden Behandlungsgruppen und eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,12 angenommen werden. Eine Gesamtzahl von 150 Patienten liefert eine Power von 43%, um eine 1% geringere Erhöhung der Knochenmineraldichte (Knochendichte) in der Hüfte bei der Behandlung mit DRV/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu DRV+COBI+TVD, zu zeigen. Es wurde angenommen, dass die Standardabweichung (SD) für die prozentuale Veränderung der Knochendichte 3,2% war.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es erfolgten zwei Zwischenanalysen. Die erst Zwischenanalyse erfolgte durch ein unabhängiges Daten-Monitoring Komitee („independent data monitoring Comittee“, IDMC), nachdem alle Patienten die Studienvisite in Woche 12 abgeschlossen haben. Der Zweck dieser Zwischenanalyse war, dem IDMC einen statistischen Bericht zur Nachprüfung zukommen zu lassen. Die zweite Zwischenanalyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten die Studienvisite in Woche 24 abgeschlossen oder die Studienbehandlung abgebrochen hatten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive Voice/Web Response System (IVRS/IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 entweder in den Behandlungsarm 1 oder in den Behandlungsarm 2 zugeteilt und wurden stratifiziert nach: • HIV-1-RNA (≤100.000 Kopien/mL oder >100.000 Kopien/mL) • Rasse (schwarz oder nicht-schwarz) 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	Die Zuteilung konnte bis zu 5 Tage vor der klinischen Baseline Visite erfolgen, vorausgesetzt, dass alle Screenings durchgeführt wurden und die Einwilligungserklärung unterschrieben war. Anschließend Zuteilung per IVRS/IWRS.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	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 (DRV/COBI/FTC/TAF oder DRV+COBI+FTC/TDF) und eine Placebo-Tablette gegeben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Populationen** <u>Randomisiertes Analyse-Set (RAS)</u> Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden <u>Full-analysis-Set (FAS)</u> War das primäre Analyseset und besteht aus allen Patienten die (1) in die Studie aufgenommen und randomisiert wurden und (2) eine oder mehr Dosen der Studienmedikation bekommen haben. Alle Daten, die für die Effizienzanalyse gesammelt wurden, einschließlich derer, die nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation gesammelt wurden, wurden in die Analyse mit aufgenommen, sofern es nicht anders spezifiziert wurde <u>Per Protokoll Set (PPS)</u> Wurde für die Wochen 24 und 48 definiert. Für beide Zeitpunkte wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keine schweren Protokollverletzungen begangen haben. <u>Safety Analyse-Set (SAS)</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 <u>Pharmakokinetik Substudien Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und für die mindestens ein steady-state PK

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Parameter (DRV, COBI, FTC, Tenofovir und TAF [nur für die DRV/COBI/FTC/TAF Gruppe]) vorliegt <u>Periphere mononukleäre Blutzellen (PBMC) 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 <u>Pharmakokinetik (PK)Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und für die mindestens eine Konzentrationsbeobachtung eines Analyten (DRV, COBI, FTC, Tenofovir und TAF[nur für die DRV/COBI/FTC/TAF Gruppe]) vorliegt <u>Wirbelsäulen-DXA und Hüft-DXA Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und keinen fehlenden Hüft-Knochendichte oder Wirbelsäulen-Knochendichte Wert zu Baseline haben **Fehlende Werte** In der Regel werden fehlende Werte nicht imputiert, sofern nicht anders angegeben **Wirksamkeitsanalyse** Primäre Analyse basierend auf dem FAS, sekundäre Analysebasierend auf dem PPS <u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL in 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 HIV-1-RNA Wert <50 Kopien/mL im Woche 24-Analysefenster während der randomisierten Behandlung lag • Virologisches Versagen: Patienten deren letzter verfügbarer HIV-1-RNA Wert ≥50 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 Behandlungsabbruch aufgrund

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		fehlender Wirksamkeit o Behandlungsabbruch 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 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 (z. B. 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 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Die Analyse wurde mit der FAS Population durchgeführt • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/ml zu Woche 48, definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Veränderung CD4-Zellzahl von Baseline zu Woche 24 und 48 **Sicherheitsanalyse:** Unerwünschte Ereignisse und klinische Tests wurden durchgeführt um die Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlungen auszuwerten: • Knochenmineraldichte (Knochendichte) via DXA • Knochen Biomarker • Serum Kreatinin • eGFR • Nieren Biomarker **Demografie und Baseline Charakteristika:** Darstellung von • Stichprobengröße • Mittelwert • Standardabweichung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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 und Rasse): Log-Rank Test
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt wurden Subgruppenanalysen basierend auf dem FAS-Set berechnet. Stratifiziert wurde nach: • Baseline HIV-1-RNA (≤/>100.000 Kopien/mL) • Alter (</≥40 Jahre) • Geschlecht (männlich/weiblich) • Rasse (schwarz/nicht-schwarz) • Baseline CD4-Zellzahl (≤/>200 Zellen/µL) • Adhärenz zur Studienmedikation (</≥95%) Alle Subgruppenanalysen wurden basierend auf dem 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)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	DRV/COBI/FTC/TAF-Gruppe: a) 103 b) 103 c) 103 DRV+COBI+FTC/TAF-Gruppe: a) 50 b) 50 c) 50
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: 16. April 2012 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 19. Februar 2014 Datenschnitt nach 48 Wochen Behandlung
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Es wurde entschieden, dass den Patienten eine Teilnahme an der Verlängerungsphase einer ähnlichen Studie angeboten wird

a: nach CONSORT 2010.

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, ALT=Alanin-Aminotransferase, ANOVA=Analysis of Variance, AST=Aspartat-Aminotransferase, AUC=Area under the curve, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, DRV=Darunavir, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, EKG=Elektrokardiogramm, FAS=Full-Analysis-Set, FSH=Follikelstimulierendes Hormon, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, HMG-CoA=3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A, IDMC=Independent data monitoring committee, IVRS/ IWRS=Interaktives Sprach-/ Webdialogsystem, KS=Kaposi-Sarkom, PBMC=Periphere mononukleäre Blutzellen, PK=Pharmakokinetik, PPS=Per Protokoll Set, RAS=Randomisiertes Analyse-Set, RNA=Ribonukleinsäure, SAS=Safety Analyse-Set, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil(fumarat), TSH=Thyreoidea-stimulierendes Hormon, ULN=Obergrenze des Normbereichs

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

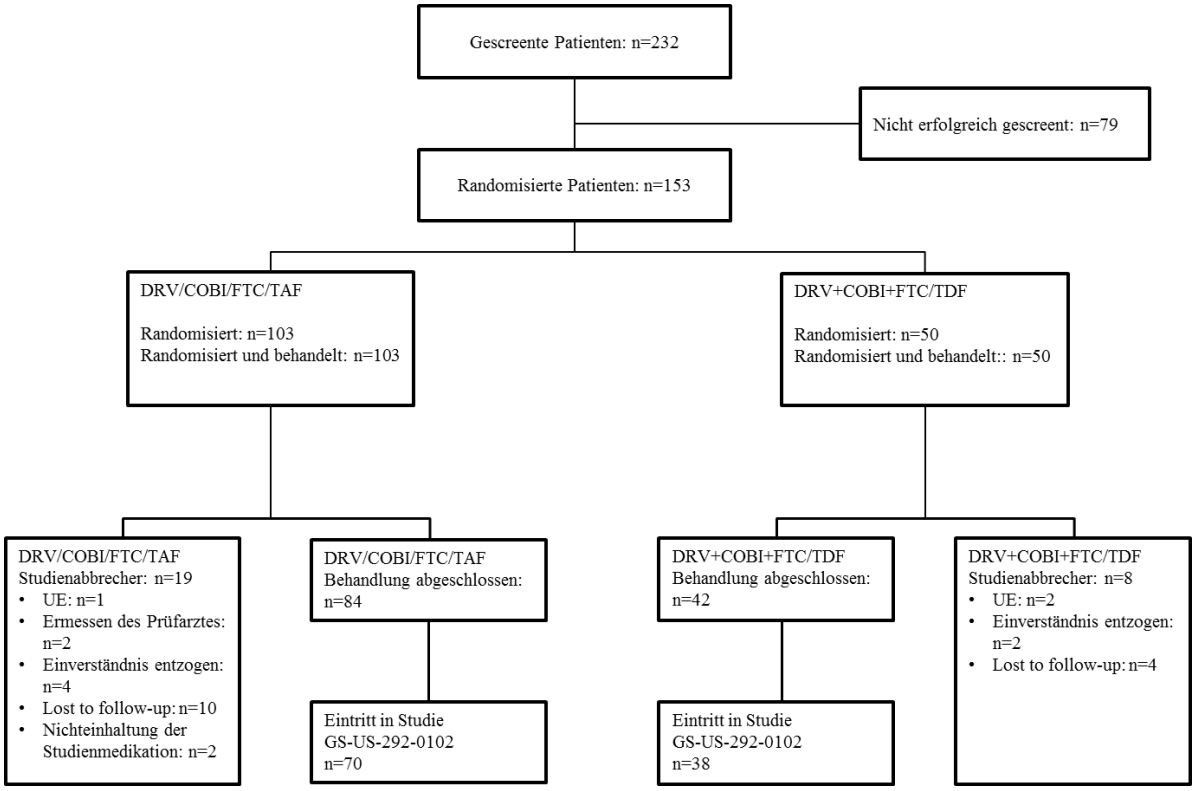


Abbildung 454: Flow-Chart der Studie G299-0102

Tabelle 4-369 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie G311-1089

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit von FTC/TAF bei HIV-1-infizierten Personen mit einer virologischen Suppression bei einer Behandlung die FTC/TDF beinhaltet
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, doppel-blind, multizentrisch, randomisiert, aktiv-kontrolliert; 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 03. Dezember 2013. Nachtrag 1.0 Kanada, 09.Dezember.2013 Nachtrag 2.0 Kanada, 18.Februar.2014 Nachtrag 3.0 Kanada, 28.April.2014 Klarstellung der Verhütungsvoraussetzungen, insofern, dass Spermizide mit einem Membran- und Muttermunddeckel empfohlen wurden. Nachtrag 1.0 Großbritannien, 09.Januar 2014 Nachtrag 2.0 Großbritannien, 19.Februar 2014 Nachtrag 3.0 Großbritannien 02.Mai.2014 Klarstellung, dass das Ende der Studie eintritt wenn der letzte Patient, die Untersuchung die nach 30 Tagen auf Woche 96 folgt, abgeschlossen hat. Nachtrag 1.0, Frankreich, 14.Januar 2014 Nachtrag 2.0, Frankreich, 19.Februar 2014 Nachtrag 3.0,Frankreich, 01.Mai.2014 Klarstellung des Umgangs mit Patienten mit potenzieller posteriorer Uveitis Änderung 1, 18. Februar 2014 • Wechsel von open-label zu doppel-blind • Wechsel der Nicht-Inferiorität Spanne von12% auf 10% • Aktualisierung der statistischen Analysemethoden mit geschichteter Analyse von Knochendichte unter

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verwendung von Ritonavir • Hinzufügen einer Voraussetzung zur Blutprobensammlung beider Behandlungsgruppen für PK Bewertung • Hinzufügen einer PK Stichprobensammlung in Woche 4 zur Bestimmung der Tenofovir-Diphosphat Konzentration in PBMCs Änderung 2, 28. April.2014 • Änderung der TAF Dosis von 25 mg auf 10 mg für Patienten die DRV/r erhalten • Änderung des Einschlusskriteriums, so dass die HIV-1 RNA Levels <50 Kopien/mL für ≥sechs Monate vor dem Screening • Hinzufügen neuer Kriterien zur Exklusion von Patienten die eine laufende Behandlung mit Bisphosphonaten erhalten • Klarstellung, dass Wechsel im dritten Wirkstoff nicht erlaubt wurden • Änderung vom Umgang mit dem Kriterium virologischen Versagens eines Patienten, so dass virologisches Versagen, als zweimaliges aufeinanderfolgendes Plasma HIV-1-RNA-Levels ≥50 Kopien/mL verglichen mit ≥400 Kopien/mL definiert wird • Hinzufügen eines Kriteriums um den Umgang mit dem Ausscheiden aus einer Studie aufgrund einer Verschlechterung von HBV zu beschreiben. Verwaltungsschreiben 1, 01. April.2014 Hinzufügen einer Bewertung des Frakturrisikos als administrativer Wechsel zu Änderung 1
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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Älter als 18 Jahre • Momentane Behandlung mit antiretroviraler Therapie , die FTC/TDF enthalten in Kombination mit einem erlaubten dritten Partner (ATV/r, LPV/r, DRV/r, EFV, RPV, NVP, RAL, DTG, MVC) seit ≥sechs aufeinanderfolgenden Monaten vor dem Screening. Bezug auf das Studienprotokoll für erlaubte dritte Wirkstoffe der vorherigen Therapie. • Plasma HIV-1 RNA Levels <50 Kopien/mL für ≥sechs Monate vor dem Screening (mind. zwei Messungen unter Benutzung der selben Probe) und keine zwei aufeinanderfolgenden HIV-RNA über messbaren Levels nach Erreichen einer HIV-1-RNA (zwei aufeinanderfolgende Messungen) unter messbaren Levels für den aktuellen Wirkstoff im letzten Jahr • Plasma HIV-1 RNA Levels <50 Kopien/mL beim Screening • Normales Elektrokardiogramm (EKG); oder falls abnormal, vom Untersucher als nicht signifikant festgelegt • Vorhergesagtes GFR ≥50 mL/min entsprechend der Cockcroft-Gault Formel für die Kreatinin-Clearance • Hepatische Transaminasen ([AST] und [ALT]) ≤5 x oberes normales Limit (ULN) • Gesamtes Bilirubin ≤1,5 mg/dL oder normales direktes Bilirubin (Patienten mit dokumentiertem Gilbert Syndrom oder mit ATV-verbundener Hyperbilirubinämie könnte Bilirubin bis zu 5 x ULN haben) • Adäquate hämatologische Funktion (absolute Neutrophilen-Zahl ≥1,000/mm³; Thrombozyten ≥50.000/mm³; Hämoglobin ≥8,5 g/dL) • Serum Amylase ≤5 x ULN (Patienten mit Serum Amylase >5 x ULN blieben geeignet, falls Serum Lipase ≤5 x ULN ist) • Frauen die: ➢ Nicht schwanger oder stillend waren ➢ Nicht gebärfähig waren (Frauen die eine Hysterektomie hatten, denen beide Eierstöcke entfernt wurden oder ein Versagen medizinisch dokumentiert wurde, oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		postmenopausale Frauen >54 Jahren mit dem Aufhören voriger Menstruation seit ≥12 Monate). Keine Menstruation seit ≥12 Monaten, aber keine Dokumentation von hormonellen Eierstockversagen haben, mussten einen Follikel stimulierenden Hormon (FSH)-Level im Serum in der post-menopausalen Spanne, basierend auf der Central Laboratory Referenz Spanne, beim Screening haben, oder ➢ Gebärfähig sind und einwilligen, hocheffiziente Verhütungsmethoden zu verwenden oder nicht heterosexuell aktiv zu sein oder sexuell abstinent zu sein vom Screening über die Dauer der Studienbehandlung und für 30 Tage nach dem Absetzen der Studienmedikamente ➢ Bei Verwendung hormoneller Verhütung als eine der Geburtskontrollmethoden war die Voraussetzung, dass die gleiche Methode seit mindestens drei Monaten vor der Studienmedikation angewendet wird. • Männliche Patienten stimmten zu, eine hochwirksame Verhütungsmethode zu verwenden oder sind nicht-heterosexuell aktiv oder sexuell abstinent ab dem Screening für die Dauer der Studienbehandlung und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung. ➢ Männliche Patienten stimmten ein kein Sperma von der ersten Dosis bis mindestens 30 Tage nach ihrer letzten Dosis der Studienmedikation zu spenden <u>*Ausschlusskriterien:*</u> • Diagnose einer neuen AIDS-definierenden Erkrankung innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening • Hepatitis-B-Oberflächenantigen positiv • Dekompensierte Zirrhose (d. h. Aszites, Enzephalopathie, etc.) • Patienten die momentan eine Behandlung mit Bisphosphonate erhalten um Knochenkrankheiten zu behandeln

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>

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 Kaposi-Sarkom (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 von 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
Die 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 mit FTC,TAF,TDF oder anderen antiretroviralen dritten Wirkstoffen verwendet werden dürfen (siehe individuelle Wirkstoffbeschreibung, wie angemessen); oder Patienten mit irgendwelchen bekannten Allergien auf das Studienmedikament

<table>
<tr><th>Medikamentenklasse</th><th>Verbotene Wirkstoffe*</th></tr>
<tr><td>Antikonvulsiva</td><td>Phenobarbital, Phenytoin,</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>Carbamazepin, Oxcarbazepin</td></tr>
<tr><td>Antimykotika</td><td>Rifapentin, Rifabutin, Rifampin</td></tr>
<tr><td>Bisphosphonate</td><td>Jeder Wirkstoff dieser Klasse</td></tr>
<tr><td>Herbale / Natürliche Nahrungsergänzung</td><td>Johanniskraut, Echinacea, Mariendistel, Chinesisches Gewürz Sho-Saiko-To</td></tr>
<tr><td>Sonstige</td><td>Probenecid</td></tr>
<tr><td colspan="2">* 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>78 Studienzentren in 6 Ländern: Belgien (1), Kanada (4), Frankreich (5), Italien (2), UK (6), USA (60)</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td><u>FTC/TAF-Gruppe:</u>
FTC/TAF (200/10 oder 200/25 mg) einmal täglich oral in der Früh zur ungefähr gleichen Tageszeit, mit der empfohlenen Dosis zusammen mit dem erlaubten dritten Wirkstoff.
<table>
<tr><th></th><th>Erlaubte dritter Wirkstoffe</th></tr>
<tr><td>FTC/TAF 200/10 mg</td><td>ATV/r, LPV/r</td></tr>
<tr><td>FTC/TAF 200/25 mg</td><td>DRV/r, EFV, RPV, RAL, DTG, MVC, NVP</td></tr>
</table>
<u>FTC/TDF-Gruppe:</u>
Momentane antiretrovirale Therapie, die FTC/TDF beinhaltet, zusammen mit einem dritten Wirkstoff oral ungefähr zur gleichen Tageszeit, wie vom Prüfarzt festgelegt einnehmen.</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 eines Wechsels von FTC/TDF zu FTC/TAF im Vergleich zur Beibehaltung von FTC/TDF bei HIV-1 positiven Patienten die virologisch von Therapien die FTC/TDF enthalten unterbunden werden, 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 Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule zu Woche 48 • Bewertung der Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Studienbehandlungen nach 48 Wochen • Bewertung der Pharmakokinetik (PK) von TAF und Tenofovir • Der aktuelle Bericht beschreibt die Resultate nach 48 Wochen für alle Patienten, die die Untersuchung in der 48. Wochen abgeschlossen hatten oder das Medikament vorzeitig abgesetzt hatten. Die Begründung den Datenschnitt aufgrund der 48. Wochen zu erheben, war die Zusammenfassung der primären Endpunktresultate und Sicherheit.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	• Das gesamte Alpha-Niveau für die Evaluierungen der zwei Sicherheitsendpunkte änderte sich von 0,05, wie im Protokoll spezifiziert, zu 0,04998 • Analyse für renale Biomarker RBP zu Kreatin Verhältnis, beta-2-Microglobulin zu Kreatin Verhältnis beinhalten, UPCR, UACR, TmP/GFR, $FEPO_4$ und FEUA wurden hinzugefügt • Der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich Veränderung und prozentuale Veränderung der Nieren- und Knochenparameter wurde basierend auf einer Rang-ANCOVA adjustiert für Baseline-Wert und dritter Partner Stratum (Stratifizierung bei Randomisierung) durchgeführt, anstatt der van Elteren Methode. • Einzelne PK Konzentrationsdaten wurden für Tenofovir und TAF nicht zusammengefasst.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Gesamtzahl von 660 HIV-1 positiven Patienten wurde im Verhältnis von 1:1 den beiden Behandlungsgruppen zugewiesen um mit einer Power von mindestens 95%, eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 10% hinsichtlich der Differenz der Response Raten (HIV-1-RNA <50 Kopien/mL gemäß dem „Food and Drug Administration“ FDA

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Snapshot- Algorithmus) zu Woche 48 zwischen den beiden Behandlungsgruppen, zu zeigen. Es wurde angenommen, dass beide Behandlungsgruppen eine Response Rate von 0,87, eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,10 und ein 1-seitiges 0,025-Signifikanzlevel hatten. Die Fallzahl von 330 in jeder Gruppe lieferte eine Power von 90%, um eine 1% geringere Erhöhung der Knochendichte der Hüfte und Wirbelsäule in Woche 48 bei der Behandlung mit FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF, zu zeigen. Es wurde angenommen, dass die Standardabweichung (SD) für die prozentuale Veränderung der Knochendichte 3,5% war (basierend auf Studie GS-99-903) bei der Durchführung eines 2-seitigen T-Tests mit 0,025-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) von dem primären Endpunkt und die Alpha-Bestrafung von 0,00001 wurde für jede IDMC Analyse angewandt. Deshalb wurde das Alpha-Level des primären Endpunkts auf 0,04998 angeglichen. In Woche 12 wurde eine IDMC Analyse durchgeführt nachdem die ersten 330 Teilnehmer die Untersuchung nach Woche 12 abgeschlossen hatten oder das Medikament vorzeitig abgesetzt hatten. In Woche 24 wurde die IDMC Analyse durchgeführt nachdem alle Patienten die Untersuchung nach Woche 24 abgeschlossen hatten oder das Medikament vorzeitig abgesetzt hatten. Der Zweck dieser Zwischenanalyse war die Bereitstellung eines statistischen Berichts zur Überprüfung.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive Web Response System (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1. Stratifiziert wurde nach dem dritten Wirkstoff im aktuellen Regime eines Patienten.
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	Das IWRS verteilte verblindete Flaschennummern für die Medikamente bei jeder Untersuchung, bis hin zur nicht mehr geheimen Untersuchung. Das Medikament wurde an den Patient in einer verblindeten Art und Weise verteilt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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?	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	Keine beabsichtigte Ähnlichkeit der Interventionen. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurde in jeder Gruppe, zusätzlich zu den dritten Partnern, eine aktive (FTC/TAF oder FTC/TDF) und eine Placebo-Tablette gegeben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Populationen** Randomisiertes Analyse-Set (RAS) Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden Intention-to-treat-Analyse-Set (ITT) 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 (PPS) 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 (SAS) 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 Hüft-DXA-Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erhalten und keinen fehlenden Hüft-Knochendichte-Wert zu Baseline haben Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-Knochendichte-Wert zu Baseline haben Periphere mononukleäre Blutzellen (PBMC) Pharmakokinetik (PK)Analyse-Set Alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und für die keine Konzentrationsbeobachtung von Tenofovir-Diphosphat fehlt. PBMC 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 PP-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-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

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 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 unerwünschtes Ereignis, Tod und fehlende Wirksamkeit (z. B. 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 10% Grenze mittels konventionellem 95%-Konfidenzintervall-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. • Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkt mit dem PPS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Die Analyse wurde mit der ITT Population durchgeführt • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <20 Kopien/mL zu Woche 48, definiert durch den Snapshot-Algorithmus • Veränderung CD4-Zellzahl von Baseline zu Woche 48 deskriptiv bzw. mittels ANOVA. Außerdem erfolgte eine Analyse mit dem PPS und eine Analyse mit der ITT Population und der „last observation carried forward“ (LOCF)-Imputation von fehlenden Daten • Anteil Patienten mit HIV-1-RNA <50 Kopien/mL zu Woche 4, definiert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		durch zwei unterschiedliche Imputations-methoden (Missing=Failure und Missing=Exclude) • Prozentuale Veränderung CD4-Zellzahl von Baseline zu Woche 48 **Sicherheitsanalyse:** • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Tode • Zwei Schlüssel-Sicherheitsendpunkte: o Prozentuale Veränderung des Baseline-Wertes der Knochendichte 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 **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:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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-3L 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 (</≥50 Jahre) • Geschlecht (männlich/weiblich) • Rasse (schwarz/nicht-schwarz) • Ethnische Gruppe (hispanisch oder Latino/nicht-hispanisch oder Latino) • Dritter Partner (Geboosterter PI/Andere Regime) • Region (USA/ex-USA) • Adhärenz zur Studienmedikation (</≥95%) Alle Subgruppenanalysen wurden basierend auf dem Snapshot-Algorithmus berechnet und bezüglich drittem Partner 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 drittem Partner, 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	FTC/TAF- Gruppe: a) 334 b) 333 c) 312

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	berücksichtigt wurden	FTC/TDF – Gruppe: a) 334 b) 330 c) 309
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: 06. Mai 2014 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 21. August 2015 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, ANOVA=Analysis of Variance, ARV=Antiretroviral, AST=Aspartat-Aminotransferase, ATV=Atazanavir, AUC=Area under the curve, CD4=Cluster of Differentiation 4, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, EFV=Efavirenz, EKG=Elektrokardiogramm, EQ-5D=EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FDA=Food and Drug Administration, FePO4=Fraktionierte Exkretion von Phosphat, FEUA=Fraktionierte Exkretion von Harnsäure, FSH=Follikelstimulierendes Hormon, FTC=Emtricitabin, GFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, HBV=Hepatitis-B-Virus, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, IDMC=Independent data monitoring committee, ITT=Intention-to-treat, IWRS=Interaktives Webdialogsystem, IK=Konfidenzintervall, KS=Kaposi-Sarkom, LOCF=Last Observation Carried Forward, LPV=Lopinavir, MVC=Maraviroc, PBMC=Periphere mononukleäre Blutzellen, PK=Pharmakokinetik, PPS=Per Protokoll Set, RAL=Raltegravir, RAS=Randomisiertes Analyse-Set, RBP=Retinolbindendes Protein, RNA=Ribonukleinsäure, RPV=Rilpivirin, SAS=Safety Analyse-Set, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil(fumarat); TSH=Thyreoidea-stimulierendes Hormon, TmP/ GFR=Maximale tubuläre Reabsorptionsrate von Phosphat zu der glomerulären Filtrationsrate, UACR=Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin, UPCR=Protein/Kreatinin-Ratio im Urin, ULN=Obergrenze des Normbereichs

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

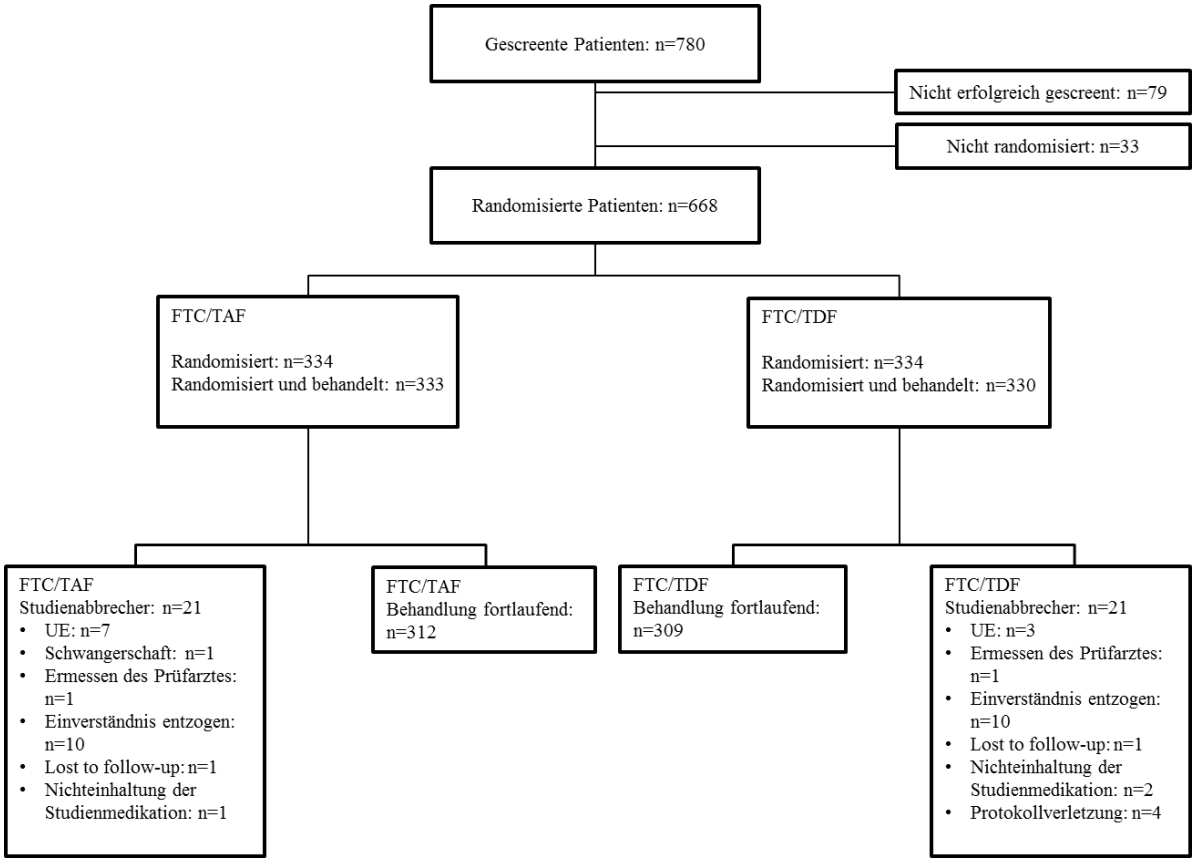


Abbildung 455: Flow-Chart der Studie G311-1089

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 4-370 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie G292-0102

Studie: G292-0102

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
G292-0102 Clinical trial report zu Woche 96	G292-0102 CTR
G292-0102 Clinical trial protocol	G292-0102 CTP
G292-0102 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 (Veränderung CD4-Zellzahl)

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 4-371 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie G292-0104

Studie: G292-0104

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
G292-0104 Clinical trial report zu Woche 48	G292-0104 CTR
G292-0104 Clinical trial protocol	G292-0104 CTP
G292-0104 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 (Veränderung CD4-Zellzahl)

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: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L

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 4-372 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie G292-0109

Studie: G292-0109

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
G292-0109 Clinical trial report zu Woche 48	G292-0109 CTR
G292-0109 Clinical trial protocol	G292-0109 CTP
G292-0109 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.

<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:
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 (Veränderung CD4-Zellzahl)

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 4-373 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie G292-0111

Studie: G292-0111

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
G292-0111 Clinical trial report zu Woche 48	G292-0111 CTR
G292-0111 Clinical trial protocol	G292-0111 CTP
G292-0111 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 (Veränderung CD4-Zellzahl)

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: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L

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 4-374 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie G299-0102

Studie: G299-0102

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
G299-0102 Clinical trial report zu Woche 48	G299-0102 CTR
G299-0102 Clinical trial protocol	G299-0102 CTP
G299-0102 Statistical analysis plan zu Woche 48	G299-0102 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 (Veränderung CD4-Zellzahl)

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:
Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt, da in beiden Armen über 20% der Patienten fehlende Werte aufwiesen.

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:
Aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L

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 4-375 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie G311-1089

Studie: G311-1089

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
G311-1089 Clinical trial report zu Woche 48	G311-1089 CTR
G311-1089 Clinical trial protocol	G311-1089 CTP
G311-1089 Statistical analysis plan zu Woche 96	G311-1089 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 (Veränderung CD4-Zellzahl)

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: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-3L

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: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36

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.

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: