

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralafenamid
(Odefsey[®])*

Gilead Sciences GmbH

Modul 4A

*Zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen
(ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von
mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion und einer
Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei
denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die
bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der
NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik.....	18
4.2.1 Fragestellung.....	18
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	22
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	27
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	28
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	33
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	83
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	84
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	85
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	85
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	88
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	88
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	92
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	95
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	97
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	99
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	100
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	100
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	103
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	103
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	104
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	104

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	104
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	104
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	105
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	105
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	107
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	108
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	108
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	108
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	109
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	109
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	110
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	111
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	111
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	111
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	111
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	111
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	112
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	112
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	113
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	113
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	113
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	124
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	124
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	124
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	124
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	125
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	125
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	126
4.7	Referenzliste.....	126
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		140
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		144
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		147
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		148
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		187
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		190

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA für antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten	13
Tabelle 4-2: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA für antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten	21
Tabelle 4-3: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von FTC/RPV/TAF zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten.....	23
Tabelle 4-4: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von FTC/RPV/TAF zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten	24
Tabelle 4-5: GFR-Kategorien nach KDIGO 2012	46
Tabelle 4-6: Übersicht zur klinischen Evidenz zur Korrelation von eGFR und Proteinurie und klinischen Endpunkten bei nicht-HIV-Infizierten und HIV-Infizierten.....	52
Tabelle 4-7: Übersicht zur klinischen Evidenz zur Korrelation von Veränderungen der Knochendichte und klinischen Endpunkten bei nicht-HIV-Infizierten und HIV-Infizierten ..	75
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	101
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	105
Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	105
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	106
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	106
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	107
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	109
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	109
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	110
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	112
Tabelle 4-29: Klinische Daten-Grundlage für die Zulassung von FTC/RPV/TAF	114
Tabelle 4-30: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	124
Tabelle 4-31 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 13. Juni 2016	141
Tabelle 4-32 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 bis heute: 13. Juni 2016	142
Tabelle 4-33 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 13. Juni 2016.....	143
Tabelle 4-34: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten.....	148
Tabelle 4-35: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten.....	148
Tabelle 4-36: Überblick der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral vorbehandelte Patienten.....	167
Tabelle 4-37: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral vorbehandelte Patienten	167
Tabelle 4-38 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	187
Tabelle 4-39 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	191

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/ Tod)	38
Abbildung 2: Konzeptionelles Modell der CKD (modifiziert KDIGO 2012)	43
Abbildung 3: Prognose der CKD nach GFR und Albumin-Kategorie.....	44
Abbildung 4: Normale GFR-Werte nach Alter und Geschlecht (GFR gemessen als Inulin-Clearance).....	46
Abbildung 5: Hazard Ratios und 95%-KI für Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität nach eGFR und UACR.....	47
Abbildung 6: Beziehung zwischen Albuminurie- und Proteinurie-Kategorien (da die Kreatinin-Ausscheidung mit Alter, Geschlecht, Rasse und Ernährung variiert, stellt der Zusammenhang eine Annäherung dar)	49
Abbildung 7: Definition der Osteoporose (nach WHO)	73
Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Abbildung 9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM FTC/RPV/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten	94
Abbildung 10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM FTC/RPV/TAF bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten.....	95
Abbildung 11: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	102

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/b	Geboostert
/co	Geboostert mit Cobicistat
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ACR	Albumin/ Kreatinin Ratio
ADC	AIDS-definierende Erkrankungen (AIDS-defining Conditions)
AER	Albumin-Ausscheidungsrate (Albumin Excretion Rate)
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
aIRR	Adjusted Incidence Rate Ratio
AKI	Akute Nierenverletzung (Acute Kidney Injury)
AZT	Zidovudin
B2M	Beta-2-Mikroglobulin
BMI	Body Mass Index
CD4	Cluster of Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
COBI	Cobicistat
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
DTG	Dolutegravir
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry)
EACS	Europäische AIDS-Gesellschaft (European AIDS Clinical Society)
EFV	Efavirenz

Abkürzung	Bedeutung
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
eGFR _{CG}	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (Kreatinin-Clearance)
eGFR _{CKD-EPI Cr}	Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
eGFR _{cysC}	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cystatin C Methode
EMA	European Medicines Agency
EOL	End of Life
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
FDA	Food and Drug Administration
FTC	Emtricitabin
FU	Follow-Up
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	High-Density-Lipoprotein
HIV-1	Humanes Immundefizienzvirus Typ 1
HIVSI	HIV Symptom Index
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Abkürzung	Bedeutung
IRIS	Immunrekonstitutionssyndrom
ITT	Intention-to-treat
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI/ CI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTC	Mixed Treatment Comparison
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OR	Odds Ratio
PAD	Periphere arterielle Erkrankung
PCR	Protein/ Kreatinin-Ratio
PER	Protein-Ausscheidungsrate (Protein Excretion Rate)
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PI	Protease-Inhibitor
POR	Peto Odds Ratio
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RBP	Retinolbindendes Protein
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RPV	Rilpivirin
RR	Relatives Risiko
SBR	Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie (Stay on Baseline Regimen)
SD	Standardabweichung

Abkürzung	Bedeutung
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)
STE	Surrogate Threshold Effects
STR	Single-Tablet-Regime
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TAF	Tenofoviralfenamid (entsprechend 25 mg Tenofoviralfenamid)
TDF	Tenofoviridisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofoviridisoproxil)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UACR	Albumin/ Kreatinin-Ratio im Urin
U-B2M:CR	Beta-2-Mikroglobulin/ Kreatinin-Ratio im Urin
U-RBP:CR	Retinolbindendes Protein/ Kreatinin-Ratio im Urin
UPCR	Protein/ Kreatinin-Ratio im Urin
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens des Single-Tablet-Regime (STR) Emtricitabin (FTC)/ Rilpivirin (RPV)/ Tenofoviralafenamid (TAF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Gemäß Label wird FTC/RPV/TAF zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Tenofovir (TFV) oder Emtricitabin (FTC) assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Der Übersichtlichkeit halber wird im Folgenden auf den Verweis zu den weiteren zu beachtenden Abschnitte 4.2, 4.4 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 für diese Population vor folgendem Hintergrund keine separate zVT beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) angefragt wurde:

1. Während gerade auch für kleine Kinder teilweise spezifischere Leitlinien vorliegen, wird die Population der Adoleszenten hinsichtlich der Empfehlungen zur antiretroviralen Initialtherapie den erwachsenen HIV-Infizierten in den Leitlinien teils gleichgestellt und auch die existierenden Leitlinien für Adoleszente weichen hinsichtlich der empfohlenen Therapiestrategien weder bei den nicht-vorbehandelten noch bei den vorbehandelten Patienten grundsätzlich von den Leitlinien für Erwachsene ab. Die zVT für antiretroviral vorbehandelte Patienten ist eine individuelle antiretrovirale Therapie, so dass potentielle altersspezifische Unterschiede über diese Festlegung per se mit berücksichtigt und abgedeckt sind – dies bestätigt auch der G-BA in den bisherigen Verfahren für antiretroviral vorbehandelte Adoleszente, für die ebenfalls eine individuelle antiretrovirale Therapie festgelegt wurde.

2. Der Anteil der HIV-infizierten Kinder (Definition des Robert Koch-Instituts [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. Dies stellt die letzte verfügbare Angabe dar, da die Population der Kinder im aktuellen Epidemiologischen Bulletin nicht mehr separat ausgewiesen wurde. Aufgrund der Tatsache, dass HIV-Infektionen in Deutschland in den letzten zehn Jahren vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auftraten, ist davon auszugehen, dass der Anteil der Jugendlichen, die zulassungsgemäß mit FTC/RPV/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.

Für die Population der adoleszenten Patienten wird entsprechend 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/RPV/TAF. FTC/RPV/TAF wird einmal täglich als Filmtablette zu einer Mahlzeit oral eingenommen und enthält 25 mg des NNRTI RPV sowie 200 mg FTC und 25 mg TAF (nukleos[t]idale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [NRTI]).

Als **zVT** für die *antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patientenpopulation* wurden vom G-BA folgende Therapien festgelegt (G-BA-Beratungsgespräch vom 9. Juni 2016):

- Efavirenz (EFV) oder DTG oder RPV

In Kombination mit einem Backbone aus zwei NRTI (ABC + 3TC oder FTC + Tenofoviridisoproxil [TDF]).

Der Festlegung des G-BA zu den zVT für die antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten wird formal gefolgt (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2).

Als zVT für die *antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patientenpopulation* hat der G-BA folgende Therapie als zVT festgelegt (G-BA-Beratungsgespräch vom 9. Juni 2016):

- 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.

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

Tabelle 4-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA für antiretroviral vorbehandelte erwachsene 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.
<i>Operationalisierung der zVT entsprechend des antiretroviral vorbehandelten Patientenkollektivs:</i>	
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.

Für die Nutzenbewertung werden folgende patientenrelevante **Endpunkte** betrachtet:

- Wirksamkeit
 - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)
 - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung Cluster of Differentiation 4 [CD4]-Zellzahl)

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität z. B. anhand des Short Form 36 Gesundheitsfragebogen (SF-36) oder 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 (im Rahmen einer individuellen antiretroviralen Therapie hängen unerwünschte Ereignisse von Interesse von der tatsächlichen Kontrollbehandlung in den Studien ab)
 - Ergänzend: Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)-definierende Ereignisse (Centers for Disease Control and Prevention [CDC] Klasse C) (gemäß aktueller European Medicines Agency [EMA]-Leitlinie)

Datenquellen

Es liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu FTC/RPV/TAF vor.

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 Patientenjeweils mit einer HIV-1-Infektion und einer Ausgangsviruslast ≤ 100.000 HIV-1-Ribonukleinsäure (RNA)-Kopien/mL.
- Intervention: Einmal täglich 200 mg FTC, 25 mg RPV und 25 mg TAF
- Vergleichstherapie:
 - Antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten
 - Einmal täglich 600 mg EFV,
 - Einmal täglich 25 mg RPV oder
 - Einmal oder zweimal täglich 25 mg DTG

in Kombination mit einmal täglich

- 200 mg FTC und 245 mg TDF oder
- 600 mg ABC und 300 mg 3TC

○ 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: Randomisierte kontrollierte Studie (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

Da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu FTC/RPV/TAF vorliegen, wird in Abschnitt 4.1 auf die Beschreibung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft verzichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Es liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu FTC/RPV/TAF vor. Es werden entsprechend keine Ergebnisse zum Nutzen oder Zusatznutzen von FTC/RPV/TAF präsentiert.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das primäre 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. Die Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie ist somit Grundvoraussetzung für das Erreichen des Therapieziels. Ebenfalls wesentlich für den Therapieerfolg ist die zuverlässige Einnahme der Medikation. Da Nebenwirkungen einen erheblichen Einfluss auf diese dringend notwendige zuverlässige Einnahme (und damit das Risiko von Resistenzentwicklung und

virologischem Versagen) haben, ist auch eine Minimierung der Nebenwirkungen einer antiretroviralen Therapie von besonderer Bedeutung für das Erreichen der Therapieziele und den dauerhaften Therapieerfolg. Die Nebenwirkungen einer Therapie sind somit 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.

Gerade das renale Nebenwirkungsprofil ist dabei besonders wichtig: So ist die Chronische Nierenerkrankung (CKD) eine der häufigsten nicht-infektiösen Erkrankungen bei HIV-Infizierten; diese ist assoziiert mit erhöhter Mortalität, kardiovaskulären Erkrankungen sowie dialysepflichtiger Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD), und bei HIV-Infizierten zudem mit einer schnelleren Progression zu AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) und Tod. Auch die Betrachtung der Knochen ist relevant, da der Knochenstoffwechsel sowohl von HIV als auch durch die antiretrovirale Therapie beeinflusst wird, entsprechend besteht bei HIV-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auch eine erhöhte Prävalenz ossärer Komplikationen.

Insbesondere auch die Vermeidung renaler Nebenwirkungen ist somit bei der lebenslangen antiretroviralen Therapie allgemein und insbesondere auch bei den NRTI essentiell: So erhalten 90% aller behandelten HIV-infizierten Patienten eine NRTI-haltige Therapie – dem gegenüber stehen mit FTC/TDF und ABC/3TC jedoch nur zwei „State-of-the-Art“-Backbones mit Limitationen hinsichtlich der Langzeit-Sicherheit zur Verfügung, und von diesen ist nur die bei 70% aller Patienten eingesetzte NRTI-Kombination FTC/TDF breit empfohlen. Die einzigen wirklich klinisch relevanten weil teils therapielimitierenden Nachteile des NRTI-Backbones FTC/TDF liegen im renalen und ossären Sicherheitsprofil von TDF.

TAF ist die wichtige Neuentwicklung auf Basis des in der klinischen Praxis als NRTI-Standard eingesetzten TDF. Die speziell entwickelte Pharmakokinetik von TAF führt zu einer sehr guten Wirksamkeit und zu einem, insbesondere im Hinblick auf Niere und Knochen günstigen (Langzeit-)Nebenwirkungsprofil, das sich in klinischen Daten bestätigt, die mit dem Dossier zur frühen Nutzenbewertung zu FTC/TAF eingereicht wurden. So zeigte sich im direkten Vergleich zwischen FTC/TAF und FTC/TDF in einer Meta-Analyse mit nahezu 2.000 antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (Studien GS-US-292-0102, -0104 und -0111) ein signifikant günstigeres renales Nebenwirkungsprofil für FTC/TAF. Auch bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten zeigten sich die renalen Vorteile von FTC/TAF nach Umstellung von FTC/TDF auf FTC/TAF im Vergleich zur unveränderten Fortführung der bestehenden FTC/TDF-haltigen Therapie (Studien GS-US-292-0109 und GS-US-311-1089) – dies insbesondere hinsichtlich der Verbesserung der Nierenfunktion.

Zudem zeigen sich sowohl bei antiretroviral nicht-vorbehandelten als auch bei antiretroviral vorbehandelten Patienten deutliche ossäre Vorteile für FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF im Hinblick auf die die Knochendichte – diese stellt einen sehr guten Prädiktor für das künftige Frakturrisiko dar.

Zusammengefasst ist der NRTI-Backbone FTC/TAF somit eine klinisch hochrelevante, auf FTC/TDF basierende Neuentwicklung mit einem speziell im Hinblick auf Niere und Knochen deutlich verbesserten Sicherheitsprofil bei mindestens gleicher Wirksamkeit. Dies ist sowohl im Hinblick auf die präemptive Vermeidung von Toxizitäten als auch hinsichtlich HIV- und/oder altersassoziierten Komorbiditäten wie Nierenfunktionsstörungen oder Abnahme der Knochendichte von großer Bedeutung. FTC/TAF zeichnet sich also nicht nur durch ein verbessertes Sicherheitsprofil aus, sondern deckt auch genau die im Hinblick auf die NRTI-Backbones bestehende Lücke im therapeutischen Bedarf.

RPV wurde bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und G-BA bewertet. In den abgeschlossenen Verfahren zu FTC/RPV/TDF und RPV hat der G-BA bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten jeweils einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT EFV festgestellt. Basierend auf den in der Verfahrensordnung festgelegten Kriterien wurde RPV vom G-BA im Verfahren zu FTC/TAF folgerichtig erstmalig als Kombinationspartner in der zVT für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten festgelegt, wodurch nicht nur der hohe Stellenwert von RPV im Rahmen der antiretroviralen Therapie, sondern auch der Zusatznutzen der Substanz nochmals deutlich wird.

Die Zulassung von FTC/RPV/TAF basiert auf der Bioäquivalenz der in der Kombination enthaltenen Wirkstoffe zu den jeweiligen Einzelsubstanzen und den zugrundeliegenden klinischen Daten zu FTC/TAF und RPV. Entsprechend können die klinischen Daten medizinisch valide und nachvollziehbar auf FTC/RPV/TAF extrapoliert werden, desgleichen ist der vom G-BA festgestellte Zusatznutzen für RPV für antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten hier zu übertragen: Dieser wurde im Vergleich zu der auch im vorliegenden Verfahren festgelegten zVT festgestellt und ist somit nach wie vor gültig und somit auch hier zu berücksichtigen. Vor diesem Hintergrund lässt sich aufgrund des speziell im Hinblick auf Niere und Knochen deutlich verbesserten TAF-basierten Sicherheitsprofils ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für FTC/RPV/TAF bei den **antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten** ableiten.

In der Population der **antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten** wird **kein Zusatznutzen** von FTC/RPV/TAF 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 STR FTC/RPV/TAF im Vergleich zur zVT. Gemäß Label wird FTC/RPV/TAF zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind [1].

Patientenpopulation

Die gemäß Indikation zugelassene Patientenpopulation umfasst Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind. Dabei wird zum einen nach antiretroviral nicht-vorbehandelten und antiretroviral vorbehandelten Patienten und zum anderen nach erwachsenen Patienten und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg unterschieden, so dass sich formal insgesamt vier Teilpopulationen ergeben.

In Bezug auf die Population der Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg ist anzumerken, dass für diese Population vor folgendem Hintergrund keine separate zVT beim G-BA angefragt wurde:

1. Während gerade auch für kleine Kinder teilweise spezifischere Leitlinien vorliegen, wird die Population der Adoleszenten hinsichtlich der Empfehlungen zur antiretroviralen Initialtherapie den erwachsenen HIV-Infizierten in den Leitlinien teils gleichgestellt und auch die existierenden Leitlinien für Adoleszente weichen hinsichtlich der empfohlenen Therapiestrategien weder bei den nicht-vorbehandelten noch bei den vorbehandelten Patienten grundsätzlich von den Leitlinien für Erwachsene ab. Die zVT für antiretroviral vorbehandelte Patienten ist eine individuelle antiretrovirale Therapie, so dass potentielle altersspezifische Unterschiede über diese Festlegung per se mit berücksichtigt und abgedeckt sind – dies bestätigt auch der G-BA in den bisherigen Verfahren für antiretroviral vorbehandelte Adoleszente, für die ebenfalls eine individuelle antiretrovirale Therapie festgelegt wurde [2-4].
2. Der Anteil der HIV-infizierten Kinder (Definition des 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 [5]. Dies stellt die letzte verfügbare Angabe dar, da die Population der Kinder im aktuellen Epidemiologischen Bulletin nicht mehr separat ausgewiesen wurde [6]. Aufgrund der Tatsache, dass HIV-Infektionen in Deutschland in den letzten zehn Jahren vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auftraten [6], ist davon auszugehen, dass der Anteil der Jugendlichen, die zulassungsgemäß mit FTC/RPV/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 [2, 3].

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 [2, 3].

Für die Population der adoleszenten Patienten wird entsprechend 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/RPV/TAF. Die Fixkombination FTC/RPV/TAF wird einmal täglich als Filmtablette zu einer Mahlzeit oral eingenommen und enthält 25 mg des NNRTI RPV sowie 200 mg FTC und 25 mg TAF (NRTI).

Vergleichstherapie

Als zVT für die **antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patientenpopulation** wurden vom G-BA folgende Therapien festgelegt (G-BA-Beratungsgespräch vom 9. Juni 2016) [7]:

- EFV oder RPV oder DTG

In Kombination mit ABC + 3TC oder FTC + TDF

Der Festlegung des G-BA zu den zVT für die antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten wird formal gefolgt (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2) [8].

Als zVT für die **antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patientenpopulation** hat der G-BA folgende Therapie als zVT festgelegt (G-BA-Beratungsgespräch vom 9. Juni 2016) [7]:

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

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

Im Umkehrschluss ist bei vorbehandelten Patienten, bei denen keine Umstellungsindikation vorliegt, eine Umstellung zur Therapieindividualisierung also medizinisch nicht notwendig – 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 [9]:

- 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/RPV/TAF übertragbar; zusammenfassend ergibt sich die zVT für die vorbehandelte Patientenpopulation einschließlich der Operationalisierung somit wie folgt:

Tabelle 4-2: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA für antiretroviral vorbehandelte erwachsene 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.
<i>Operationalisierung der zVT entsprechend des antiretroviral vorbehandelten Patientenkollektivs:</i>	
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.

Endpunkte

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 (im Rahmen einer individuellen antiretroviralen Therapie hängen unerwünschte Ereignisse von Interesse von der tatsächlichen Kontrollbehandlung in den Studien ab)
 - Ergänzend: AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) (gemäß aktueller EMA-Leitlinie)

Studientypen

Da RCT mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind, liefern sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, die für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention zuverlässigsten Ergebnisse. Entsprechend werden der Zusatznutzenbewertung, sofern möglich, 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/RPV/TAF in den entsprechenden Teilpopulationen wird nach Studien gesucht, die die folgenden Kriterien erfüllen:

Tabelle 4-3: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von FTC/RPV/TAF zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind	1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit anderen Infektionen • Gesunde Personen • Kinder und Jugendliche • Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene 	1
Intervention	Einmal täglich 200 mg FTC, 25 mg RPV und 25 mg TAF	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	Einmal täglich 600 mg EFV oder einmal täglich 25 mg RPV oder einmal oder zweimal täglich 25 mg DTG in Kombination mit einmal täglich <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg FTC und 245 mg TDF oder • 600 mg ABC und 300 mg 3TC 	3	Andere Vergleichstherapie oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) • Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Beispiel anhand des SF-36 oder EQ-5D • Unerwünschte Ereignisse 	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien (Beobachtungsstudien, nicht-interventionelle Studien, einarmige Studien, nicht-vergleichende Studien)	5
Studiendauer	≥ 48 Wochen	6	< 48 Wochen	6
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	<ul style="list-style-type: none"> • Review-Artikel • Case Reports • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) • Studienregistereintrag auf welchem keine Ergebnisse 	7

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
			verfügbar sind • Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	
<small>3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, CD4=Cluster of Differentiation 4, CONSORT=Consolidated Standards Of Reporting Trials, DTG=Dolutegravir, EFV=Efavirenz, EQ-5D=EuroQoL-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RNA=Ribonukleinsäure, RPV=Rilpivirin, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil</small>				

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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind	1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit anderen Infektionen • Gesunde Personen • Kinder und Jugendliche • Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene 	1
Intervention	Einmal täglich 200 mg FTC, 25 mg RPV und 25 mg TAF	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	Individuelle antiretrovirale Therapie	3	Andere Vergleichstherapie oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen) • Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Beispiel anhand des SF-36 oder EQ-5D • Unerwünschte Ereignisse 	4	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	4
Studientyp	RCT	5	Nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien (Beobachtungsstudien, nicht-interventionelle Studien, einarmige Studien, nicht-vergleichende Studien)	5
Studiendauer	≥ 48 Wochen	6	< 48 Wochen	6

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	<ul style="list-style-type: none"> • Review-Artikel • 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
<small>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, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RNA=Ribonukleinsäure, RPV=Rilpivirin, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen, TAF=Tenofoviralfenamid</small>				

Begründung der Wahl der Einschlusskriterien für Studien für den direkten Vergleich

Population

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

Odefsey[®] wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind [1].

Die Teilpopulationen der antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten werden separat betrachtet.

Da die Population der HIV-infizierten Jugendlichen in Deutschland deutlich unter 1% der Zielpopulation liegt, wurde für die beiden Teilpopulationen der antiretroviral nicht-vorbehandelten und antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen keine zVT beim G-BA beantragt (siehe Abschnitt 4.2.1) und es werden keine Recherchen durchgeführt.

Intervention

Das Kriterium der Intervention ergibt sich aus dem zbAM FTC/RPV/TAF, das laut Fachinformation einmal täglich oral eingenommen wird und die folgenden Substanzen enthält: 200 mg FTC, 25 mg RPV und 25 mg TAF. Die Einnahme von FTC/RPV/TAF sollte zu einer Mahlzeit erfolgen.

Vergleichstherapie

Das Kriterium der Vergleichstherapie ergibt sich gemäß Festlegung des G-BA vom 9. Juni 2015.

Als zVT für antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten legte der G-BA EFV, RPV oder DTG in Kombination mit FTC/TDF oder ABC/3TC fest. Der vom G-BA für die antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Teilpopulation festgelegten zVT wird formal gefolgt (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2).

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. Der vom G-BA für die antiretroviral vorbehandelte erwachsene Teilpopulation festgelegten zVT wird gefolgt.

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 [10], 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 [11].

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)” [11].

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

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM FTC/RPV/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 im Anhang 4-C aufgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.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](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation [WHO]: apps.who.int/trialsearch) durchgeführt. Es wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zbAM FTC/RPV/TAF, welches mit den jeweiligen zVT verglichen wird, gesucht.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT mit dem zbAM FTC/RPV/TAF, 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 Rechenschritte. 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-E):

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.

Für die Fragestellung relevante Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt entsprechend der Vorgaben der Dossievorlage. Basis der Bewertung sind Informationen aus dem klinischen Studienbericht (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 Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V vom 16. April 2015 werden dabei folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (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. Behandlung fehlender Werte und Drop-outs)

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer

Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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.

In die Bewertung einfließende Studien werden 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

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

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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.

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

Relevante demografische Charakteristika umfassen

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

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden, sofern verfügbar,

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

- HIV-Krankheitsstatus zu Baseline

beschrieben. Darüber hinaus werden die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) zu Baseline, respektive die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (Kreatinin-Clearance) (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 als nutzenbewertungsrelevant erachtet:

- Wirksamkeit:
 - Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen)
 - Immunologische Wirksamkeit (Veränderung CD4-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Beispiel anhand des EQ-5D oder 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 (Systemorganklasse [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 (High Level Term [HLT])
 - Nierenfunktionsstörungen
 - Veränderung eGFR_{CG}
 - Veränderung eGFR_{CKD-EPI Cr} (Kreatinin-basierte eGFR nach CKD-EPI)
 - Strukturelle Nierenschädigungen
 - Veränderung Albumin/ Kreatinin-Ratio im Urin (UACR)
 - Veränderung Protein/ Kreatinin-Ratio im Urin (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 (High Level Group Term [HLGT] & standardisierte MedDRA Queries [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: 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 $\leq 1\%$ 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 unausgeglichene Gruppengrößen in der Studienpopulation (z. B. 2:1 Randomisierung) zu einer verzerrten Schätzung führen [12], 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, zusätzlich, zur Abschätzung der klinischen Relevanz des Unterschieds, die standardisierte MD (SMD) mittels Hedges' g berechnet [13]. 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 [14]. Falls keine validierte Irrelevanzgrenze vorhanden ist, wird die SMD (Hedges' g) und die Lage des KI bezogen auf die Irrelevanzgrenze 0,2 betrachtet [13].

Effektschätzer, KI, p-Werte und Heterogenitätsmaße werden, wenn nicht gesondert gekennzeichnet, mittels der im Cochrane Handbook (www.handbook.cochrane.org) beschriebenen Methodik zusätzlich berechnet.

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

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

Grundsätzlich ist die Erhebung von klinischen Endpunkten zu Mortalität und Morbidität in klinischen Studien aufgrund der großen virologischen und immunologischen Therapieerfolge seit Einführung der hochwirksamen antiretroviralen Therapie zunehmend impraktikabel. Das Fortschreiten der Erkrankung wird durch die antiretrovirale Therapie so stark verlangsamt, dass eine unverhältnismäßig lange Beobachtungszeit in klinischen Studien nötig wäre, um klinische Endpunkte wie Morbidität und Mortalität adäquat zu erfassen. Die Ereignishäufigkeiten bei normaler Studiendauer von 48 und 96 Wochen sind nicht ausreichend. Klinische Endpunkt-Studien sind vor diesem Hintergrund kaum mehr möglich: Zum einen ist es ethisch nicht vertretbar, einen Patienten bis zu einem klinischen Ereignis auf einem Regime zu belassen, wenn dies gegebenenfalls durch eine Therapieumstellung verhindert werden könnte, zum anderen stellen sowohl die erforderliche Studiendauer als auch die notwendige Patientenzahl praktische Hindernisse dar. Die klare Korrelation zwischen den Surrogatparametern CD4-Zellzahl und Viruslast und den entsprechenden Morbiditäts- und Mortalitäts-Endpunkten ist in klinischen Studien vielfach validiert worden [15, 16]. 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 [17]: 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 [15].
- 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 [18-21]. Vor diesem Hintergrund hat ein virologisches Ansprechen zu Woche 48 im Grunde eine mindestens ebenso große Bedeutung wie ein virologisches Ansprechen zu Woche 96. Auch der von EMA und der Food and Drug Administration (FDA) empfohlene primäre Endpunkt bei klinischen Studien zu antiretroviralen Produkten ist der Anteil der Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze zu Woche 48 [11, 22].

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.

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Die absolute CD4-Zellzahl ist das Surrogat für den immunologischen Status; die Veränderung der CD4-Zellzahl unter Therapie zeigt das immunologische Ansprechen unter einer antiretroviralen Therapie. Neben dem virologischen Ansprechen, erfasst durch die Viruslast, sollte auch immer die CD4-Zellzahl untersucht und bewertet werden. Dies wird auch vom G-BA so empfohlen [23]:

„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 [10]:

„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 [24] den Zusammenhang zwischen HI-Viruslast bzw. CD4-Zellzahl und Krankheitsprogression. Dabei zeigte sich, dass ein Anstieg der CD4-Zellzahl vs. Baseline um 100 Zellen/ μ L 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. [25] einen signifikanten Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Veränderung von CD4-Zellzahl und patientenrelevanten Endpunkten wie „AIDS-definierende Ereignisse/ Tod“.

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

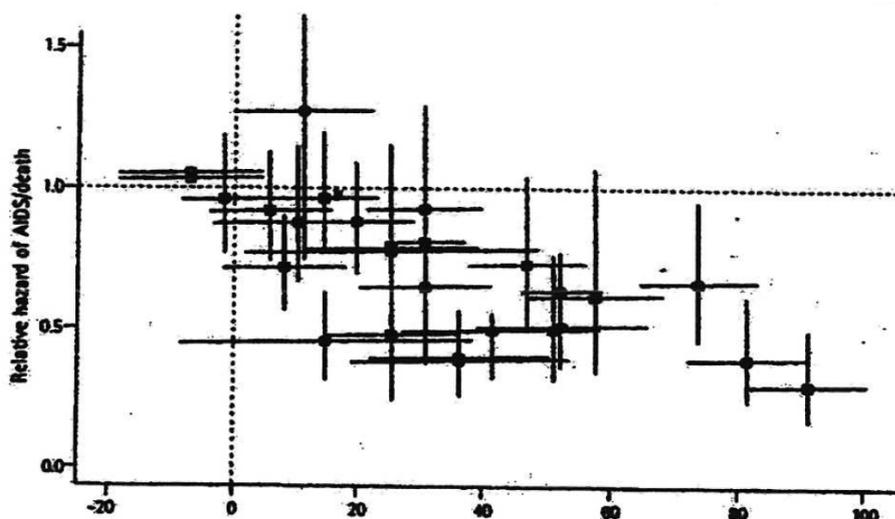


Abbildung 1: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/ Tod)

Quelle: [25]

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 [26]. 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 [13, 27], 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 [28]. 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 [29]. 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 [30]. Depressionen kommen bei HIV-Infizierten häufig vor und sind mit einer erhöhten Risikobereitschaft, fehlender Adhärenz und einem Fortschreiten der Immundefizienz assoziiert [31]. 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 [32-36].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann anhand verschiedener Fragebögen erfasst werden. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird u. a. mit den generischen Fragebögen EQ-5D-3L und dem SF-36 und Symptome, die mit HIV und einer

antiretroviralen Therapie assoziiert sind, mit dem HIV Symptom Index (HIVSI)-Fragebogen durchgeführt. Der SF-36 und der EQ-5D-3L sind weit verbreitete, patientenberichtete Fragebögen, die entwickelt wurden, um die gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch in Patientengruppen mit einer Vielfalt von chronischen Erkrankungen oder Behandlungen [37, 38] zu beurteilen. Im Hinblick auf die Adhärenz bietet z. B. ein Medication Adherence-Fragebogen in Form einer visuellen Analogskala eine einfache und valide Möglichkeit der Erfassung [39], bei Depressionen steht ein Fragebogen mit neun Items (Patient Health Questionnaire-9 [PHQ-9]) zur Verfügung [31, 40]. Zur Beurteilung der Schlafqualität der Patienten kommt der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) zum Einsatz [41, 42]. Es handelt sich hier jeweils um Fragebögen, die auf der Selbsteinschätzung der Patienten basieren. Im Folgenden werden die Fragebögen EQ-5D-3L und SF-36 genauer beschrieben.

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 [43]. Der EQ-5D soll zur Beschreibung und Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dienen und dabei andere Messinstrumente nicht ersetzen, sondern zusätzlich zu diesen genutzt werden [37].

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 [43]. Der generische EQ-5D-3L Fragebogen ist ein allgemein anerkanntes, verlässliches und validiertes Messinstrument und zeigt gute Evidenz [44, 45]. 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 [46]. Mit nachgewiesener Verlässlichkeit und Validität bewertet er acht Gesundheitsdimensionen: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeiner Gesundheitszustand, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion, Psychisches Wohlbefinden. Die acht Dimensionen wiederum können zu zwei Summenscores zusammengefasst werden: Körperlicher und Mentaler Summenscore [47]. 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

Dem Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil kommt bei einer lebenslang einzunehmenden Therapie generell eine besondere Bedeutung zu:

- Einer der Hauptgründe für eine Umstellung der antiretroviralen Therapie sind Nebenwirkungen [48-50].
- Nebenwirkungen können die Adhärenz negativ beeinflussen [51] 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 [52-55], Resistenzen [56-58] und schließlich klinischer Progression zu AIDS oder Tod [59] 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 [60].
- 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-assoziiierter Erkrankungen spielt [61]. Hinzu kommen neben anderen (kumulative) Effekte aus Alter und jahrelanger antiretroviraler Substanzexposition. Entsprechend relevant ist das Verträglichkeitsprofil der eingesetzten antiretroviralen Substanzen

Vor diesem Hintergrund reflektieren die Verträglichkeitsendpunkte die therapieassoziierte und krankheitsbedingte Morbidität der Patienten und sind somit unmittelbar patientenrelevant. Zudem können sie mit der Notwendigkeit einer Therapieumstellung auf ein möglicherweise komplexeres, die Adhärenz negativ beeinflussendes Regime oder mit einem Therapieabbruch

einhergehen. Beides kann zu einem erhöhten Risiko für ein virologisches Versagen führen [62, 63].

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.

Neben Wirksamkeitsparametern und Endpunkten zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden daher 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/RPV/TAF beziehungsweise der zVT bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (EFV oder RPV oder DTG in Kombination mit 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 Therapie häufig beobachtet [64-71]. 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 Therapie häufig beobachtet [64, 65, 67, 68]; 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 [64-71]. Folglich werden diese Ereignisse hier als relevant eingestuft.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, wie beispielsweise Übelkeit und Diarrhoe, treten generell häufig im Rahmen einer antiretroviralen Therapie auf und sind somit in der vorliegenden Nutzenbewertung relevant [64-71].

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 ist⁴.

Nierenerkrankungen

Aufgrund der großen Bedeutung von Nierenerkrankungen bei HIV-Infizierten sowie des Zusammenhangs zwischen renalen Ereignissen und der Behandlung mit TDF [69] werden renale Ereignisse in den FTC/RPV/TAF-Studien umfassend monitort und hier als relevant eingeschätzt. Renale Ereignisse umfassen dabei sowohl klinische als auch nicht-klinische Endpunkte, deren Relevanz im Folgenden beschrieben wird:

Unabhängig von ihrer Ursache werden bei einer CKD⁵ grundsätzlich aufeinander folgende Stadien (siehe Abbildung 2) unterschieden.

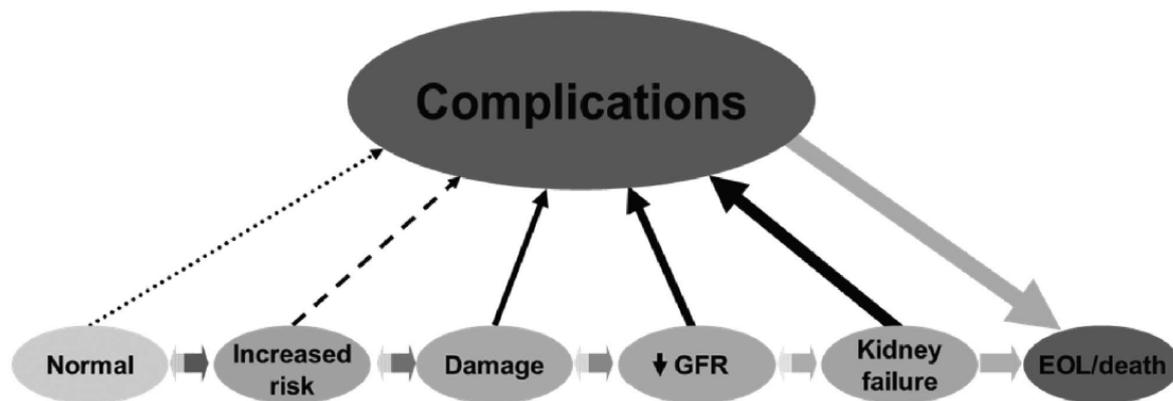


Abbildung 2: Konzeptionelles Modell der CKD (modifiziert KDIGO 2012)

Quelle: [72]

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 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) sind dabei insbesondere strukturelle Nierenschädigungen und Einschränkungen der Nierenfunktion; diese stellen zusammen mit

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

⁵ CKD: Genereller Begriff für verschiedene Nierenerkrankungen mit abnormaler Nierenstruktur (Nierenschaden) und –funktion sowie unterschiedlicher klinischer Präsentation und Progression, die für >3 Monate vorliegen. Per definitionem muss die Nierenerkrankung Auswirkungen auf die Gesundheit und in den allermeisten Fällen auf die Nierenfunktion haben [72]. Die Nierenfunktion wird erfasst mittels der eGFR, der klinische Marker für eine strukturelle Nierenschädigung ist die Proteinurie.

der zugrundeliegenden Ursache die relevanten Parameter für Diagnose, Klassifikation und Progressionsrisiko einer CKD dar (siehe Abbildung 3).

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 [72]. Strukturelle Nierenschädigungen und Nierenfunktionsstörungen werden dabei operationalisiert als die Surrogatparameter Proteinurie und glomeruläre Filtrationsrate (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 Gesamt mortalität (Tabelle 4-6).

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Abbildung 3: Prognose der CKD nach GFR und Albumin-Kategorie

(grün=geringes Risiko, gelb=moderat erhöhtes Risiko, orange=hohes Risiko, rot=sehr hohes Risiko)

Quelle: [72]

CKD=Chronische Nierenerkrankung, GFR=Glomeruläre Filtrationsrate, KDIGO=Kidney Disease Improving Global Outcomes

Die Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre und Gesamt mortalität beginnt 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.

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

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 [72].

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 [72, 73], 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 ($eGFR_{CKD-EPI Cr}$).

Die GFR wird 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 [72]; eine GFR von $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ist definitionsgemäß eines der Kriterien für das Vorliegen einer CKD.

Im Hinblick auf den Grad der Funktionseinschränkung der Niere wird die GFR in folgende Kategorien, respektive Stadien unterteilt.

Tabelle 4-5: 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: [72]
^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 m² und nimmt ab dem 2. Lebensjahrzehnt kontinuierlich um etwa 1 mL/min/1,73 m² pro Jahr ab; diese Entwicklung beschleunigt sich ab der 4. Lebensdekade deutlich auf einen physiologischen Abfall von etwa 8 mL/min/1,73 m² pro Jahr (siehe Abbildung 4).

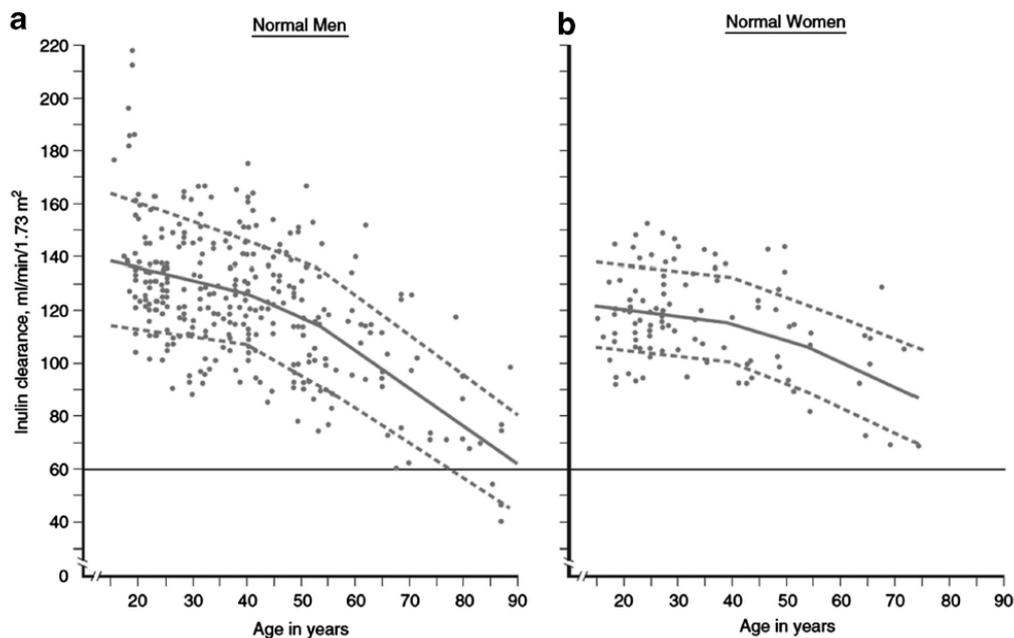


Abbildung 4: Normale GFR-Werte nach Alter und Geschlecht (GFR gemessen als Inulin-Clearance)

Quelle: [72]

GFR=Glomeruläre Filtrationsrate

In Abhängigkeit vom Alter kann also bereits bei einer GFR von weniger als 90 mL/min/1,73 m² eine leichte Funktionseinschränkung der Niere vorliegen; eine GFR von

<60 mL/min/1,73 m² stellt definitionsgemäß eines der Kriterien für das Vorliegen einer CKD dar und gilt gemeinhin als kritischer Bereich [72, 74-76].

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/1,73 m² pro Jahr wird als schnell progredient bewertet [72].

Von einem Anstieg der Mortalität kann ausgegangen werden, wenn die eGFR unter 75 mL/min/1,73 m² fällt, respektive das UACR auf mehr als 10 mg/g ansteigt:

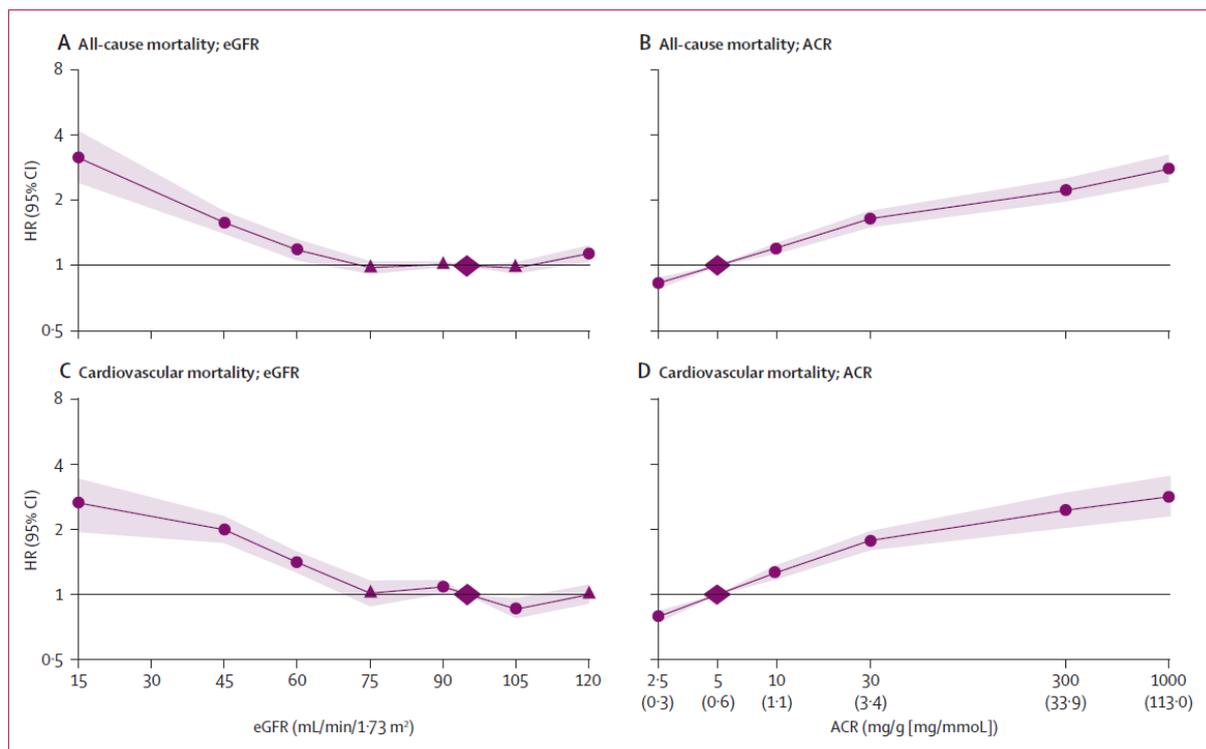


Abbildung 5: Hazard Ratios und 95%-KI für Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität nach eGFR und UACR

Quelle: [77]

ACR=Albumin/ Kreatinin Ratio, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, HR=Hazard Ratio, CI=Konfidenzintervall, UACR=Albumin/ Kreatinin-Ratio im Urin

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 Leitlinien der Europäischen AIDS-Gesellschaft klare Empfehlungen im Hinblick auf regelmäßiges Monitoring der Nierenwerte (erhöhte Untersuchungsfrequenz ab GFR <90 mL/min) und potentiell notwendige Veränderungen der Therapie [75]. Die US-amerikanische infektiologische Fachgesellschaft IDSA (Infectious Diseases Society of America) hat eigene Leitlinien zum Management der CKD bei HIV-Infizierten veröffentlicht

[76, 78] und die Deutsche Arbeitsgemeinschaft der niedergelassenen Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter (DAGNÄ) empfiehlt bei HIV-Infizierten ein regelmäßiges Monitoring der Nierenfunktion [74]. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass die GFR im fortgeschrittenen Stadium der Funktionseinschränkung einen direkten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat [79, 80]. 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 [81]: „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 abnimmt⁶, beschleunigt jede zusätzliche Beeinträchtigung den Abfall der Nierenfunktion in den kritischen Bereich $<75 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ – entsprechend muss jede Abnahme der Nierenfunktion als patientenrelevant erachtet werden, und zwar unabhängig von der absoluten Höhe der GFR oder der Höhe des Abfalls.

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 [76].

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

Entsprechend der Empfehlungen von KDIGO, IDSA, EACS, DAGNÄ und vielen weiteren Gesellschaften und Institutionen sollten neben der Nierenfunktion auch immer strukturelle Nierenschädigungen erfasst werden [72, 74-76, 78]; 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 Veränderung des Urinsediments sowie Elektrolyt- und andere Veränderungen aufgrund tubulärer Störungen. 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

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 $1 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ pro Jahr; ab einem Alter von etwa 40 Jahren steigt die jährliche Abnahme auf $8 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ pro Jahr [72].

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 UPCR respektive UACR berichtet werden: Aufgrund der relativ konstanten Ausscheidung von Kreatinin ermöglicht die mit Kreatinin adjustierte Darstellung von Proteinurie oder Albuminurie den Ausgleich intraindividuelle Schwankungen und die Normierung interindividueller Unterschiede hinsichtlich der Protein-Ausscheidung (siehe Abbildung 6). 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.

Measure	Categories		
	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 6: Beziehung zwischen Albuminurie- und Proteinurie-Kategorien (da die Kreatinin-Ausscheidung mit Alter, Geschlecht, Rasse und Ernährung variiert, stellt der Zusammenhang eine Annäherung dar)

Quelle: [72]

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, [69]) relevante medikamenten-assoziierte tubuläre Toxizität [75]; nach KDIGO stellt die Albuminurie den primär empfohlenen Marker dar, da es spezifischer und empfindlicher für die Bewertung der Permeabilität des Glomerulums ist [72, 82]. 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.

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 eine erhöhte Mortalität (adjustierter Hazard Ratio [HR] 1,48 (1,29-1,69) [95%-KI] bei eGFR 90-104 mL/min/1,73 m²) gefunden wurde [77], so dass bereits dieser Wert als klinisch relevant eingestuft werden kann [72] – 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 [72], die EACS hingegen definiert einen Schwellenwert von 100 mg/g [75] und die IDSA legt den Cut-Off für UPCR in den Leitlinien zum Management der CKD bei HIV-Infizierten auf 200 mg/g fest [76].

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 [76].

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 [81]: „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.

Zur Validierung der Surrogate liegt umfangreiche klinische Evidenz zu Nicht-HIV-Infizierten und HIV-Infizierten vor und wird in Tabelle 4-6 umfassend beschrieben; 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 4-6: Übersicht zur klinischen Evidenz zur Korrelation von eGFR und Proteinurie und klinischen Endpunkten bei nicht-HIV-Infizierten und HIV-Infizierten

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
<p>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. [83]</p>	<p>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.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der Assoziation zwischen einem Abfall der eGFR und einer darauffolgenden Progression zu ESRD im Hinblick auf die Verwendung geringerer Verminderungen der eGFR als potentiell alternativem Endpunkt für die Progression der CKD. Zusätzlich wurde das Mortalitätsrisiko erfasst. - Eine von vier Untersuchungen zur Validierung alternativer Endpunkte <p>Methodik/ Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Patienten & Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Ergebnisse:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="448 1350 874 1682"> <p>A Estimated glomerular filtration rate (GFR) <60 mL/min/1.73 m²</p> </div> <div data-bbox="935 1350 1361 1682"> <p>B Estimated GFR ≥60 mL/min/1.73 m²</p> </div> </div> <ul style="list-style-type: none"> - Größere Verminderungen der eGFR waren mit einem 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/1,73 m² für eine Verminderung um 57% bei 99% (95%-KI: 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%).

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="443 324 885 660"> <p>A Estimated glomerular filtration rate (GFR) <60 mL/min/1.73 m²</p> </div> <div data-bbox="917 324 1364 660"> <p>B Estimated GFR ≥60 mL/min/1.73 m²</p> </div> </div> <p>– Das zugehörige Mortalitätsrisiko lag bei 77% (95%-KI: 71% bis 82%), 60% (95%-KI: 56% bis 63%) und 50% (95%-KI: 47% bis 52%).</p> <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>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.</p>
<p>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. [84]</p>	<p>Einleitung:</p> <p>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.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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 <p>Methodik/ Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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/1,73 m² einschließen) mit Baseline-Messungen für eGFR und Albuminurie <p>Patienten & Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Teilnehmer aus der Normalbevölkerung; 79.519 Teilnehmer mit CKD <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Normalbevölkerungskohorten: <ul style="list-style-type: none"> Mittleres Follow-Up 4 Jahre Durchschnittliche eGFR: 90 mL/min/1,73 m² 7% mit einer ACR ≥30 mg/g (bzw. Proteinurie im Dipstick ≥1+) AKI-Ereignisse: 16.480 (1,3%) – CKD-Kohorten:

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>Mittleres Follow-Up 1 Jahre Durchschnittliche eGFR: 63 mL/min/1,73 m² 55% mit einer ACR\geq30 mg/g (bzw. Proteinurie im Dipstick \geq1+) AKI-Ereignisse: 2.087 (2,6%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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/1,73 m² betrug das HR für eine AKI bei einer eGFR von 45 mL/min/1,73 m² 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. <p>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.</p>
<p>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. [85]</p>	<p>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.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Methodik/ Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostischer Test <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>Patienten & Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 9.488 Teilnehmer aus 37 randomisierten und kontrollierten Studien zur Progression der CKD. <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <ul style="list-style-type: none"> o 40% verminderte eGFR: zwischen 0,91 (0,64-1,43) und 1,12 (0,89-1,40)

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ 30% verminderte eGFR: zwischen 0,88 (0,63-1,39) to 1.15 (0,88-1,54) <p>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.</p>
<p>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. [86]</p>	<p>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.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Überprüfung der Eignung der frühen Proteinurie als Surrogatmarker für klinische Studien zur Progression der Nierenerkrankung <p>Methodik/ Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Patienten & Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 9.008 Teilnehmer aus 32 randomisierten klinischen Studien zu fünf verschiedenen Interventionen (Renin-Angiotensin-System-Blockade, Calcium-Kanalblocker, intensive Blutdrucksenkung, proteinarme Ernährung, immunsuppressive Therapie) <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein früher Abfall der Proteinurie war bei allen fünf Interventionen mit einem 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. <p>Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse bieten weitere Anhaltspunkte für die Verwendung der frühen Verminderung der Proteinurie als Surrogatendpunkt, reichen jedoch nicht aus, um die Validität dieses Surrogats in allen Settings zu etablieren.</p>
<p>James et al. A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Diabetes Mellitus, and Hypertension With Acute Kidney Injury. Am J Kidney</p>	<p>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.</p> <p>Zielsetzung:</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
<p>Dis. 2015 Oct;66(4):602-12. [87]</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Methodik/ Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>Patienten & Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Teilnehmer aus der Normalbevölkerung; 79.519 Teilnehmer mit CKD <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. - 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 >60 mL/min/1,73 m² erhöht <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>Eine verminderte eGFR und eine erhöhte ACR sind mit einem höheren AKI-Risiko assoziiert, unabhängig davon, ob Diabetes oder Bluthochdruck vorliegen.</p>
<p>Mocroft et al. Deteriorating renal function and clinical outcomes in HIV-positive persons. AIDS. 2014 Mar 13;28(5):727-37. [88]</p>	<p>Einleitung:</p> <p>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.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>Methodik/ Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse aller Teilnehmer in EuroSIDA, für die mindestens eine eGFR-Messung nach dem 1. Januar 2004 vorlag

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>Patienten & Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12.155 Patienten mit 61.425 Patientenjahre Follow-Up <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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). <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>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.</p>
<p>Turin et al. One-Year Change in Kidney Function Is Associated with an Increased Mortality Risk. American journal of nephrology. 2012;36(1):41-9. [89]</p>	<p>Einleitung:</p> <p>10-16% der Erwachsenen in Asien, Australien, Europa und Nordamerika sind von CKD betroffen. Bisherige Studien fokussierten auf Veränderungen der Nierenfunktion über 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.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse des Zusammenhangs zwischen Veränderungen der Nierenfunktion (Verminderung oder Verbesserung) innerhalb eines Jahres und Mortalitätsrisiko. <p>Methodik/ Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 $\geq 25\%$ 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 $\geq 25\%$ Anstieg der GFR) <p>Patienten & Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 598.397 Erwachsene mit mindestens zwei Messungen im Abstand von 6 bis 12 Monaten <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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]) <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>Eine Veränderung der eGFR um mindestens 25% innerhalb eines Jahres ist unabhängig von der Richtung mit einem substantiellen erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert.</p>

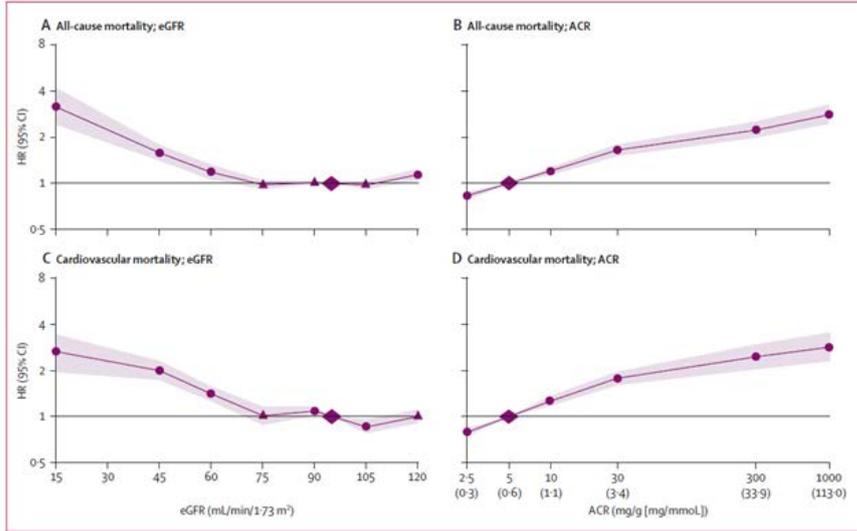
Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
<p>Astor et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. <i>Kidney international</i>. 2011 Jun;79(12):1331-40. [90]</p>	<p>Einleitung: Dies ist die vierte einer Reihe von Metaanalysen des CKD Konsortiums zur Bedeutung der eGFR und der Albuminurie auf die Prognose CKD.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersucht wurde der mögliche Zusammenhang zwischen einem Abfall der eGFR, erhöhter Albuminurie und ESRD bzw. Mortalität. <p>Methodik/ Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gemeinschaftliche Metaanalyse von 13 CKD-Kohorten <p>Patienten & Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insgesamt 21.688 Patienten aus 14 Studien (darunter 6 kontrollierte Studien, 4 Beobachtungsstudien und 4 Studien, deren Teilnehmer anhand von Laboruntersuchungen identifiziert wurden) wurden in mindestens eine Analyse einbezogen <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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/1,73 m² war eine um 15 mL/min/1,73 m² 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). <p>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.</p>
<p>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. <i>Nephrol Dial Transplant</i>. 2011 Dec;26(12):3923-9. [91]</p>	<p>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.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung der Prädiktoren für eine offensichtliche Nierenerkrankung <p>Methodik/ Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p><60 mL/min/1,73 m²)</p> <p>Patienten & Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 507 HIV-Patienten wurden eingeschlossen, 429 bis zum Ende nachverfolgt (davon 400 Männer) <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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/1,73 m² (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) <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>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.</p>
<p>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. <i>Kidney international</i>. 2011 Jul;80(1):93-104. [92]</p>	<p>Einleitung:</p> <p>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.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse des gemeinsamen Einflusses von eGFR und Albuminurie auf Nierenerkrankungen in Normalbevölkerung und Patienten mit erhöhtem Risiko <p>Methodik/ Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metaanalyse von 9 Kohorten aus der Normalbevölkerung und weiteren 8 Kohorten mit Patienten, die ein erhöhtes Risiko für CKD aufwiesen <p>Patienten & Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 845.125 Teilnehmer aus den Kohorten der Normalbevölkerung - 173.892 Patienten aus den Hochrisiko-Kohorten <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Normalbevölkerung: <ul style="list-style-type: none"> o kein Zusammenhang zwischen einer eGFR von 75-105 mL/min/1,73 m² und dem Risiko einer ESRD o Bei einer durchschnittlichen eGFR von 60, 45 und 15 (im Vergleich mit 95 mL/min/1,73 m²) 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)

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>bei 5, 13 und 28.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Albuminurie und eGFR waren ohne Hinweise für multiplikative Interaktion mit ESRD assoziiert. Ähnliche Assoziationen wurden für akute Nierenschädigungen und progressive CKD gefunden. <p>- Hochrisikokohorte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleichbare Ergebnisse <p>Schlussfolgerungen: Verminderte eGFR und erhöhte Albuminurie sind in der Normalbevölkerung und in Hochrisiko-Populationen Risikofaktoren für ESRD, akute Nierenschädigung und progressive CKD.</p>
<p>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. [93]</p>	<p>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.</p> <p>Zielsetzung: - Untersuchung des Effekts einer eGFR-Verminderung auf das Überleben von Patienten in allgemeinmedizinischer Versorgung</p> <p>Methodik/ Design: - Retrospektive Analyse</p> <p>Patienten & Fallzahl: - 15.465 Patienten in Pennsylvania zwischen 2004-2009</p> <p>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 m² 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.</p> <p>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.</p>
<p>Van der Velde 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</p>	<p>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.</p> <p>Zielsetzung: - Untersuchung des Zusammenhangs von eGFR und Albuminurie (unabhängig und in Kombination) mit kardiovaskulärer und Gesamtmortalität</p> <p>Methodik/ Design: - Gemeinschaftliche Metaanalyse von 10 Kohorten mit Hochrisiko-Patienten</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
Jun;79(12):1341-52. [94]	<p>Patienten & Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 266.975 Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine CKD (definiert als Bluthochdruck, Diabetes oder kardiovaskuläre Erkrankung) <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das Gesamtmortalitätsrisiko stieg bei einer eGFR von 60 mL/min/1,73 m² auf 1,03 (HR), bei 45 mL/min/1,73 m² auf 1,38 und bei 15 mL/min/1,73 m² auf 3,11 – jeweils im Vergleich zu einer eGFR von 95 mL/min/1,73 m² - 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. <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>Eine verminderte eGFR und eine erhöhte Albuminurie sind Risikofaktoren für kardiovaskuläre und Gesamtmortalität bei Patienten mit hohem Risiko für eine Nierenerkrankung.</p>
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. [95]	<p>Einleitung:</p> <p>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.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Dynamik der Verschlechterung der Nierenfunktion und Tod - Charakterisierung von Prädiktoren für Krankheitsprogression <p>Methodik/ Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retrospektive Kohorte auf Basis der nationalen Daten des Department of Veterans Affairs - Longitudinale Analyse <p>Patienten & Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<ul style="list-style-type: none"> - 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-Ups 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). <p>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.</p>
<p>Hemmelgarn et al. Relation Between Kidney Function, Proteinuria, and Adverse Outcomes. Jama. 2010 Feb 3;303(5):423-9. [96]</p>	<p>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.</p> <p>Zielsetzung: - Untersuchung der Assoziation zwischen verminderter GFR, Proteinurie und ungünstigem klinischem Outcome (definiert als Gesamtmortalität, Myokardinfarkt oder Progression zum Nierenversagen)</p> <p>Methodik/ Design: - Kohortenstudie mit Teilnehmern, für die im Zeitraum 2002-2007 in einer provinzwweiten Labordatenbank Angaben zur eGFR und Proteinurie (Dipstick) vorlagen</p> <p>Patienten & Fallzahl: - 920.985 Teilnehmer aus Alberta (Kanada) mit mindestens einer ambulanten Serum-Kreatinin-Bestimmung</p> <p>Ergebnisse: - 89,1% der Teilnehmer wiesen eine eGFR von 60 mL/min/1,73 m² oder mehr auf - 27.959 (3%) der Teilnehmer starben innerhalb des medianen Follow-Ups von 35 Monaten - Die Mortalität von Patienten mit schwerer Proteinurie und einer eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m² war im Vergleich zu Patienten mit normaler Proteinexkretion und einer eGFR von 45-59,9 mL/min/1,73 m² 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.</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>Schlussfolgerungen:</p> <p>Das Risiko für Gesamtmortalität, Myokardinfarkt oder Progression zum Nierenversagen, das mit einer bestimmten eGFR assoziiert ist, ist unabhängig erhöht, wenn eine schwerere Proteinurie vorliegt.</p>
<p>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. [77]</p>	<p>Einleitung:</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Untersuchung des Zusammenhangs von eGFR und Albuminurie (unabhängig und in Kombination) mit kardiovaskulärer und Gesamtmortalität <p>Methodik/ Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Gemeinschaftliche Metaanalyse von Kohorten aus der Normalbevölkerung mit mindestens 1.000 Teilnehmern und Baseline-Informationen zu eGFR und Albumin im Urin. <p>Patienten & Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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 <p>Ergebnisse:</p>  <p>– eGFR: das adjustierte HR für Mortalität lag bei einer eGFR von 60, 45 oder 15 mL/min/1,73 m² bei 1,18, 1,57 und 3,14</p> <p>– ACR: die ACR war linear mit Mortalitätsrisiko assoziiert (log/log-Darstellung)</p> <p>– eGFR und ACR waren multiplikativ mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert, ohne Hinweise auf eine Interaktion</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>Schlussfolgerungen: Eine eGFR von weniger als 60 mL/min/1,73 m² und eine ACR von 1,1 mg/mmol (10 mg/g) oder mehr waren unabhängige Prädiktoren für die Mortalität in der Normalbevölkerung.</p>
<p>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. [97]</p>	<p>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.</p> <p>Zielsetzung: – Überprüfung der Mikroalbuminurie als prognostischer Marker</p> <p>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</p> <p>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 mindestens zwei Urinproben zur Verfügung standen</p> <p>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): ○ Nicht-bestätigte Albuminurie: HR 3,4 (95%-KI: 2,2 bis 5,2) ○ Bestätigte Mikroalbuminurie: HR 3,9 (95%-KI: 2,1 bis 7,0) ○ Bestätigte Proteinurie: HR 5,8 (95%-KI: 3,4 bis 9,8) – Das erhöhte Mortalitätsrisiko blieb auch nach Adjustierung bestehen: ○ Nicht-bestätigte Albuminurie: HR 2,0 (95%-KI: 1,2 bis 3,2) ○ Bestätigte Mikroalbuminurie: HR 1,9 (95%-KI: 1,0 bis 3,8) ○ Bestätigte Proteinurie: HR 2,8 (95%-KI: 1,5 bis 5,2)</p> <p>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).</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
<p>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. [98]</p>	<p>Einleitung: Die Nierenfunktion ist ein prädiktiver Faktor für kardiovaskuläre und Gesamtmortalität, über den Zusammenhang zwischen eGFR und klinischen Ergebnissen ist jedoch wenig bekannt.</p> <p>Zielsetzung: – Prüfung, ob Veränderungen der eGFR über drei und neun Jahre mit einem Risiko für KHK und Gesamtmortalität assoziiert sind.</p> <p>Methodik/ Design: – Analyse der GFR-Veränderungen über drei und neun Jahre (adjustiert und nicht-adjustiert)</p> <p>Patienten & Fallzahl: – 13.029 Teilnehmer der Atherosclerosis Risk in Communities-Studie (USA)</p> <p>Ergebnisse: – Das Quartil der Teilnehmer mit der größten jährlichen Verminderung der eGFR ($\geq 5,65\%$) hatte ein signifikant erhöhtes Risiko für KHK und Gesamtmortalität (HR 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.</p> <p>Schlussfolgerungen: Ein steilerer Abfall der eGFR als durchschnittlich ist mit einem erhöhten KHK-Risiko und einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert.</p>
<p>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. [99]</p>	<p>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.</p> <p>Zielsetzung: – Analyse des möglichen Zusammenhangs der Dynamik der eGFR-Verminderung mit der Inzidenz von Herzversagen, Myokardinfarkt, Schlaganfall und peripherer arterieller Erkrankung.</p> <p>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 $>3 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ im Jahr</p> <p>Patienten & Fallzahl: – 4.380 Teilnehmer der Cardiovascular Health Study mit wiederholten Messungen von Kreatinin und Cystatin C.</p> <p>Ergebnisse: – Bei 1.083 Patienten (24%) kam es zu einem schnellen Abfall der Nierenfunktion. Die Inzidenz für alle kardiovaskulären Ereignisse war bei diesen Patienten</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>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).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Assoziation zwischen einem schnellen eGFR-Abfall und Herzversagen, Myokardinfarkt oder PAD war unabhängig davon, ob eine CKD vorlag oder nicht. <p>Schlussfolgerungen: Eine abnehmende Nierenfunktion ist mit erhöhten Risiken für Herzversagen, Myokardinfarkt und periphere arterielle Erkrankungen verbunden.</p>
<p>Rifkin et al. Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults. Arch Intern Med. 2008 Nov 10;168(20): 2212-8. [100]</p>	<p>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.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse des Zusammenhangs zwischen kardiovaskulären Ereignissen/Gesamtmortalität und eGFR (Kreatinin- und Cystatin C-basiert) - Vergleich des prädiktiven Werts der beiden eGFR-Berechnungen <p>Methodik/ Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 $>3 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ im Jahr <p>Patienten & Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4.380 Teilnehmer (65 Jahre und älter) <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>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.</p>
<p>Ishani et al. Association of Single Measurements of Dipstick Proteinuria, Estimated Glomerular Filtration Rate, and Hematocrit with 25-</p>	<p>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.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Risiko für ESRD und Proteinurie, eGFR und Hämatokrit über 25 Jahre

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
<p>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. [101]</p>	<p>Methodik/ Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retrospektive Analyse von Daten aus der Multiple Risk Factor Intervention Study - Primäres Outcome: ESRD (definiert als Hämodialyse, Peritonealdialyse oder Nierentransplantation) <p>Patienten & Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12.866 Männer ohne Nierenerkrankung mit erhöhtem kardialen Risiko (Einschluss 1973-1975; Follow-Up bis 1999) <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 $\geq 2+$ (HR: 15,7 [95%-KI: 10,3 bis 23,9]) und eine eGFR $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ - In der bivariaten Analyse war das Risiko für eine ESRD bei Patienten mit einer eGFR $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ und einer Proteinurie von $\geq 2+$ 41-fach erhöht - Es gab keine Assoziation zwischen Hämatokrit und ESRD - Weitere unabhängige Faktoren für eine ESRD waren Alter, Rauchen, Bluthochdruck, erniedrigtes HDL und Nüchtern glukose <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>Bei Männern mittleren Alters mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, aber ohne manifeste kardiovaskuläre oder renale Erkrankung, waren eine eGFR $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ und Proteinurie (Nachweis via Dipstick) Prädiktoren für die spätere Entwicklung einer ESRD.</p>
<p>Gorodetskaya et al. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. Kidney international. 2005 Dec;68(6):2801-8. [80]</p>	<p>Einleitung:</p> <p>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.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der Lebensqualität von Personen mit verschiedenen Stadien einer CKD <p>Methodik/ Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. <p>Patienten & Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 205 Patienten, davon 115 in der longitudinalen Studie mit 2 bis 8 Befragungen innerhalb von 2 Jahren <p>Ergebnisse:</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>– Die mittleren Scores aller Tests gaben Hinweise auf einen beachtlichen Verlust an Funktionsfähigkeit und Wohlbefinden im Vergleich zur Normalbevölkerung. In der Querschnittsanalyse war eine schwerere Nierenfunktionseinschränkung mit signifikant geringeren Scores (in den Bereichen Körperliche Funktion, Belastung aufgrund der Nierenerkrankung und Auswirkungen der Nierenerkrankung) im <i>Kidney Disease Quality of Life Short Form 36</i> verbunden. Die Nierenfunktion war signifikant assoziiert mit dem <i>Time Trade-Off Fragebogen</i> und dem <i>Health Utilities Index-3</i>, 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/1,73 m² Verlust an eGFR).</p> <p>Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogene Lebensqualität und zum <i>Time Trade-Off Fragebogen</i> sind bei Patienten bei CKD besorgniserregend schlecht. <i>Self-reported Outcome</i>-Daten sollten für gesundheitspolitischen Entscheidungen für diese Population berücksichtigt werden.</p>
<p>Go et al. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. <i>The New England journal of medicine</i>. 2004 Sep 23;351(13):1296-305. [102]</p>	<p>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.</p> <p>Zielsetzung: – Analyse der multivariablen Assoziation zwischen der eGFR und den Risiken für Tod, kardiovaskuläre Ereignisse und Hospitalisierungen.</p> <p>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.</p> <p>Patienten & Fallzahl: – 1.120.295 Erwachsene</p> <p>Ergebnisse: – Innerhalb des medianen Follow-Ups 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/1,73 m², bei 1,8 für eine eGFR von 30-44 mL/min/1,73 m², bei 3,2 für eine eGFR von 15-29 mL/min/1,73 m² und bei 5,9 bei einer eGFR <15 mL/min/1,73 m². – Das adjustierte HR für kardiovaskuläre Ereignisse stieg mit sinkender eGFR von 1,4 auf 2,0, 2,8 und 3,4.</p> <p>Schlussfolgerungen: Zwischen einer verminderten eGFR und dem Risiko für Tod, kardiovaskuläre Ereignisse und Hospitalisierung bestand eine unabhängige graduelle Assoziation.</p>
<p>Iseki et al. Relationship Between Predicted Creatinine Clearance and Proteinuria and the</p>	<p>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 m² 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</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
<p>Risk of Developing ESRD in Okinawa, Japan. Am J Kidney Dis. 2004 Nov;44(5): 806-14. [103]</p>	<p>ausreichend untersucht, ob die GFR ein unabhängiger Prädiktor für ESRD ist.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse der Prävalenz einer geringen Kreatinin-Clearance und deren Bedeutung für die Entstehung einer ESRD <p>Methodik/ Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Patienten & Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Daten von 95.255 Patienten (darunter 40.157 Männer) - Die Patienten verteilten sich wie folgt auf die Kreatinin-Clearance-Quartile: <ul style="list-style-type: none"> 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) <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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). <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>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.</p>
<p>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. [79]</p>	<p>Einleitung:</p> <p>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.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung des Einflusses einer Nierenfunktionsstörung auf die Lebensqualität <p>Methodik/ Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung der SF-36 Daten der Australischen Studie zu Diabetes, Adipositas und Lebensqualität (eine zufällig ausgewählte repräsentative Stichprobe der

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>Australischen Bevölkerung ≤ 25 Jahre)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vergleich zwischen Patienten mit eGFR < 60 und ≥ 60 mL/min/1,73 m² <p>Patienten & Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Daten von 10.525 Teilnehmern (93,6%) der Studie <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>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.</p>
<p>Fried 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. [104]</p>	<p>Einleitung:</p> <p>ESRD ist mit einer hohen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert, inwieweit dies auch für leichte bis moderate Niereninsuffizienz zutrifft, ist bisher unklar.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung des Zusammenhangs zwischen erhöhten Kreatininwerten und kardiovaskulären Ereignissen <p>Methodik/ Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 $\geq 1,3$ mg/dL (Frauen) bzw. $\geq 1,5$ mg/dL (Männer) <p>Patienten & Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5.808 Teilnehmer > 65 Jahre mit einer Serum-Kreatinin-Messung zu Baseline <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>Leicht erhöhtes Serum-Kreatinin ist bei älteren Patienten häufig und prädiktiv für</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	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. [105]	<p>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.</p> <p>Zielsetzung: – Übersicht zu CKD als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen</p> <p>Methodik/ Design: – Wissenschaftliche Stellungnahme</p> <p>Patienten & Fallzahl: – keine</p> <p>Ergebnisse: – 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.</p> <p>Schlussfolgerungen: Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder mit einem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen sollten routinemäßig Bestimmungen von eGFR und UACR oder UPCR durchgeführt werden.</p>
<p>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=Tenofoviridisoproxil, UACR=Albumin/ Kreatinin-Ratio im Urin, UPCR=Protein/ Kreatinin-Ratio im Urin,</p>	

Die frühe Diagnostik von Nierenerkrankungen ist gerade bei HIV-Infizierten besonders relevant: Aktuell stellen nicht-AIDS-assozierte Komorbiditäten, darunter kardiovaskuläre und Nierenerkrankungen, die Hauptursachen für Mortalität und Morbidität unter HIV-positiven Patienten dar [106, 107]. Diese sind bei HIV-Infizierten im Vergleich zu Nicht-Infizierten häufiger und treten tendenziell früher auf [61]. Besonders relevant sind in diesem Zusammenhang die Nierenerkrankungen: Die auf die Virusreplikation in renalen Epithelzellen zurückzuführende HIV-assozierte Nephrotoxizität kann zu Nierenschäden und konsekutiven Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen. Entsprechend treten Nierenfunktionsstörungen bei bis zu 30% der HIV-Infizierten auf [106, 108, 109] 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 [106, 110] und erhöhen das Risiko einer Niereninsuffizienz um das zehnfache [73].

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 [108, 109, 111, 112].

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:

Nierenfunktionsstörungen

Surrogatendpunkte für Nierenfunktion

- GFR, dargestellt als eGFR, unter Verwendung der Berechnungsformeln
 - eGFR_{CG} (Kreatinin-Clearance) [113]
- sowie ergänzend als Sensitivitätsanalyse zur Robustheit der Daten
 - eGFR_{CKD-EPI Cr} [114]

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

Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen

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 7):

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 7), gegebenenfalls Nachweis einer Osteoporose-typischen gestörten Knochenstruktur; andere Ursachen für Fraktur oder verminderte Knochendichte müssen ausgeschlossen sein [115].

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 7: Definition der Osteoporose (nach WHO)

Quelle: [115]

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 [116]. 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 [117-121].

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 [122]. Mehrere Kohortenstudien fanden bei HIV-infizierten Männern und Frauen eine pathologisch verminderte Knochendichte. Mit einer Prävalenz von ca. 65-70% ist die Osteopenie bei HIV-Infizierten rund doppelt so häufig wie bei nicht HIV-Infizierten [123]. 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 [124]. Es gab dabei nicht nur Hinweise für eine erhöhte Prävalenz von Osteoporose und Osteopenie, sondern auch für einen gesteigerten Knochenmetabolismus [122, 123, 125]. Mittlerweile zeigen mehrere Studien, dass das Frakturrisiko bei HIV-Infizierten erhöht zu sein scheint [122, 126]. 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 [127]. 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 [125, 126]. Während jede antiretrovirale Initialtherapie zu einem Abfall der Knochendichte führt, scheint dieser unter TDF ausgeprägter zu sein als unter anderen NRTI [126]. Auch das Risiko osteoporotischer Frakturen scheint unter TDF erhöht zu sein [128].

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) [129-131].

Vor diesem Hintergrund wird die Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule insbesondere in der Indikation HIV als relevanter Surrogatparameter erachtet und entsprechend berichtet:

- 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.

Zur Validierung der Surrogate liegt umfangreiche klinische Evidenz zu Nicht-HIV-Infizierten und HIV-Infizierten vor und wird in Tabelle 4-7 umfassend beschrieben. 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 4-7: 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. [132]	<p>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.</p> <p>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</p> <p>Methodik/ Design: – Populations-basierte Kohorte aus Dänemark</p> <p>Patienten & Fallzahl: – 5.564 postmenopausale Frauen (mittleres Alter zu Baseline: 63,7 Jahre; Follow-Up: 7,3 Jahre); rekrutiert zwischen 1977 und 1997</p> <p>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 sinkender Knochendichte (unabhängig vom Ort der Messung) und ebenso mit steigendem Alter signifikant an</p> <p>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.</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
<p>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. [133]</p>	<p>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.</p> <p>Zielsetzung: – Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Knochendichte im proximalen Femur und der Lendenwirbelsäule und dem Risiko einer Nichtwirbelfraktur.</p> <p>Methodik/ Design: – Prospektive Studie mit Männern ≥ 65 Jahre in verschiedenen US-amerikanischen Gemeinden – Vergleich mit einer vergleichbaren Kohorte von Frauen ≥ 65 Jahre</p> <p>Patienten & Fallzahl: – 5.995 Männer, 7.871 Frauen in der Vergleichsgruppe</p> <p>Ergebnisse: – Innerhalb des Follow-Ups 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.</p> <p>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.</p>
<p>Eklund et al. Bone mass, size and previous fractures as predictors of prospective fractures in an osteoporotic referral population. Bone 2009;45: 808–813. [134]</p>	<p>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 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.</p> <p>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.</p> <p>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</p> <p>Methodik/ Design:</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<ul style="list-style-type: none"> – Analyse der Daten einer Schwedischen Kohorte osteoporotischer Patienten <p>Patienten & Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 5.701 Frauen und 1.376 Männer (38.084 Patientenjahre, mittleres Follow-Up 5,4 Jahre) <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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. <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>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.</p>
<p>Marshall et al. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996;312:1254-59. [135]</p>	<p>Einleitung:</p> <p>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.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Klärung der Frage, ob eine Messung der Knochendichte bei Frauen in der Lage ist, zukünftige Frakturen vorherzusagen. <p>Methodik/ Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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. <p>Patienten & Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 11 unabhängige Studienpopulationen mit rund 90.000 Personenjahren Beobachtungszeit und mehr als 2.000 Frakturen. <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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 <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>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.</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
<p>Nguyen et al. Risk Factors for Fracture in Nonosteoporotic Men and Women. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2007;92: 955–962. [136]</p>	<p>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.</p> <p>Zielsetzung: – Analyse des Zusammenhangs zwischen Risikofaktoren, die mit einem Sturz zusammenhängen, und dem Frakturrisiko bei Männern und Frauen ohne Osteoporose.</p> <p>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, Haltungsverstärkung und Stärke des Quadriceps – Prospektive Identifizierung der atraumatischen Frakturen durch den Bericht des Radiologen</p> <p>Patienten & Fallzahl: – 924 Frauen und 723 Männer ≥ 60 Jahre ohne Osteoporose (t-Score $> 2,5$) bei Baseline</p> <p>Ergebnisse: – 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.</p> <p>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.</p>
<p>Van der Klift et al. Risk Factors for Incident Vertebral Fractures in Men and Women: The Rotterdam Study. <i>J Bone Miner Res</i> 2004;19:1172–1180. [137]</p>	<p>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.</p> <p>Zielsetzung: – Analyse weiterer möglicher Risikofaktoren für inzidente Wirbelfrakturen bei älteren Patienten.</p> <p>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</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>Wirbelfraktur</p> <p>Patienten & Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Teilnehmer mit Röntgenbildern der Wirbelsäule zu Baseline und rund 6,3 Jahre später <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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 <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>Neben geringer Knochendichte und prävalenten Wirbelfrakturen sind bei Männern Nichtwirbelkörperfrakturen in der Vorgeschichte mit einem erhöhten Risiko für Wirbelfrakturen assoziiert. Bei Frauen kommen Alter, frühe Menopause, Rauchen und Nutzung einer Gehhilfe hinzu.</p>
<p>KI=Konfidenzintervall, RR=Relatives Risiko, SD=Standardabweichung, WHO=World Health Organization</p>	

Aufgrund des Zusammenhangs zwischen Knochenfrakturen, Osteopenie/ Osteoporose und einer antiretroviralen Behandlung im Allgemeinen [122] und TDF [69] im Besonderen sowie der Bedeutung der Knochendichtemessung zur frühen Osteoporose-Diagnose wird der Endpunkt Veränderungen der Knochendichte als valider Surrogatparameter in den Studien zu FTC/RPV/TAF umfassend monitort und hier als relevant eingeschätzt.

Die relevanten unerwünschten Ereignisse in Zusammenhang mit der nicht-substanzspezifischen zVT bei antiretroviral vorbehandelten Patienten („eine individuelle antiretrovirale Therapie [...]“) werden vor folgendem Hintergrund erst nach der Ermittlung des Studienpools definiert: Da die verschiedenen antiretroviralen Substanzen mit unterschiedlichen unerwünschten Ereignissen assoziiert sind, kann bei einer individuellen 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, 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 [116, 138].

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” [139].

→ 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 [22].

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” [10].

→ Dies ist unverändert in der präliminären EMA-Leitlinie aus dem Jahr 2013 [11].

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” [139].

→ Dies wird auch in der FDA-Leitlinie aus dem Jahr 2015 als primärer Wirksamkeitsendpunkt genannt [22].

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” [10].

→ Dies ist unverändert in der präliminären EMA-Leitlinie aus dem Jahr 2013 [11].

AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) umfassen eine heterogene Gruppe 26 verschiedener Diagnosen, die einzig dadurch gekennzeichnet sind, dass sie in Folge der

erworbenen Immunschwäche (Acquired Immune Deficiency) gehäuft vorkommen; bestimmte Erkrankungen sind entsprechend auch nur bei chronischem Verlauf als AIDS-definierend anzusehen (Herpes- und Kryptosporidien-Infektionen). Die eigentliche Zielsetzung des Klassifizierungssystems des CDC ist dabei primär die strukturierte Dokumentation nach Stadien der HIV-Infektion, d. h. die epidemiologische Erfassung von AIDS-Erkrankungen. Grundsätzlich ist dabei zu unterscheiden zwischen AIDS-definierenden Ereignissen, die als Folge der Immunschwäche auftreten, und AIDS-definierenden Ereignissen, die innerhalb der ersten Monate nach Beginn einer wirksamen antiretroviralen Therapie vorkommen und einen Indikator für eine Erholung des Immunsystems und somit für erfolgreiche Therapie darstellen; letztere werden mit dem Begriff Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) beschrieben [140]. 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 [62, 141]. 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% [142] 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 [143]:

„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-Off“ 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 [144-147].

Zusammengefasst ist also zu bewerten, aus welchem Grund ein aufgetretenes AIDS-definierendes Ereignis unter Therapie aufgetreten ist: 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 sicheren 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/RPV/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/RPV/TAF differenziert dargestellt. Hierzu werden die jeweiligen Ereignisse im Einzelnen betrachtet und bewertet; eine rein quantitative Bewertung ist vor dem Hintergrund der im vorherigen Absatz aufgeführten Gründe hier nicht aussagekräftig. Die Darstellung im Dossier erfolgt entsprechend auch nur ergänzend, da das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse (CDC

Klasse C) auch nach Auffassung der Zulassungsbehörden nicht als primärer und relevanter Wirksamkeitsparameter in klinischen Studien gewertet werden kann; hierfür stellt die Viruslast den relevanten Wirksamkeitsendpunkt dar [11, 22]. 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 [22]. 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 Effekten⁷ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

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

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.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁹ 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.

Da keine Meta-Analyse durchgeführt wird, wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

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.

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen werden 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.

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 Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹⁰. 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“¹¹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹² oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹³, 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 ist¹⁴.

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 untersuchen¹⁵.

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.*

¹⁰ 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.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹³ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹⁴ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁵ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *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.

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 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
GS-US-366-1160 Phase-III B	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-III B	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-311-1717 Phase-III B	nein	ja	laufend	96 Wochen Offene Extensionsphase: Wenn FTC/TAF in dem jeweiligen Land nicht verfügbar ist, können Patienten FTC/TAF nach der Entblindung bis zur kommerziellen Verfügbarkeit oder zum Stopp der Studie erhalten	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 SBR ABC/3TC (600/300 mg) + Placebo-to-match FTC/TAF; der dritte Partner wird beibehalten
GS-US-311-1089 Phase-III	nein	ja	laufend	96 Wochen Offene Extensionsphase: bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von FTC/TAF oder zum Stopp des Entwicklungsprogramms	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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					SBR FTC/TDF (200/245 mg) + Placebo-to-match FTC/TAF; der dritte Partner wird beibehalten
3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, EFV=Efavirenz, FTC=Emtricitabin, RPV=Rilpivirin, SBR=Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

Die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (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.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 4-8 haben den Stand vom 13. Juni 2016.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GS-US-366-1160	Es handelt sich hier um eine laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse zu FTC/RPV/TAF verfügbar sind.
GS-US-366-1216	Es handelt sich hier um eine laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse zu FTC/RPV/TAF verfügbar sind.
GS-US-311-1717	Es handelt sich hier um eine laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse zu FTC/RPV/TAF verfügbar sind.
GS-US-311-1089	In dieser Studie werden insgesamt nur drei (von 333) Patienten mit dem zbAM FTC/RPV/TAF behandelt. Auf Basis dieser geringen Patientenzahl ist eine Nutzenableitung weder möglich noch sinnvoll.

Studie GS-US-311-1089

In dieser Studie werden insgesamt nur drei (von 333) Patienten mit dem zbAM FTC/RPV/TAF behandelt. Diese Patienten sollten mit allen Patienten im Vergleichsarm verglichen werden. Eine Nutzenableitung ist auf Basis dieser geringen Patientenzahl bzw. diesem Vorgehen jedoch nicht sinnvoll – das IQWiG selbst hat in einer vergleichbaren Situation wie folgt bewertet [148]:

„Aus der Studie SAILING lässt sich, bedingt durch das Studiendesign, jedoch grundsätzlich kein relevanter, randomisierter Vergleich zur Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC ableiten. Dies ist wie folgt begründet:

- In der Studie wird in dem Interventionsarm nicht primär die Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC untersucht, sondern DTG plus eine individuelle Hintergrundtherapie. Das heißt, die Intervention entspricht nicht der zu untersuchenden Fragestellung.
- Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung wären allenfalls die Patienten des Interventionsarms, die DTG in Kombination mit ABC/3TC erhielten. Dies sind aber nur sehr wenige Patienten (laut Studienbericht N = 7 der insgesamt 360 Patienten im DTG-Arm).
- Demgegenüber wurden alle Patienten des Vergleichsarms (N = 364) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt (Raltegravir plus eine individuelle Hintergrundtherapie). Würden die wenigen Patienten des Interventionsarms der gesamten Population des Vergleichsarms gegenübergestellt, könnte nicht mehr von einer Strukturgleichheit der beiden Behandlungsarme ausgegangen werden und die Ergebnisse wären möglicherweise verzerrt.
- Eine ausschließliche Betrachtung der Patienten in beiden Studienarmen, die als Sockeltherapie ABC/3TC erhielten, zöge nach sich, dass auf der Seite des Vergleichsarms die Behandlung der betrachteten Patienten nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspräche (Raltegravir plus eine individuelle Hintergrundtherapie). Denn es ist davon auszugehen, dass diejenigen Patienten, für die die Kombination Raltegravir plus ABC/3TC die optimale individuelle Hintergrundtherapie ist, innerhalb der gesamten Fragestellung 3a (Raltegravir plus individuelle Hintergrundtherapie), nur eine kleine, nicht eindeutig abgrenzbare, Subpopulation darstellen.“

Dessen ungeachtet werden die insgesamt neun Patienten unter FTC/RPV/TAF (n=3) und RPV in Kombination mit FTC/TDF (n=6) aus Vollständigkeitsgründen im Folgenden beschrieben, da lediglich hier Strukturgleichheit besteht [149]:

Die drei Patienten unter dem zbAM FTC/RPV/TAF waren männlich und kaukasisch; von den sechs Patienten unter FTC/RPV/TDF waren fünf ebenfalls männlich und kaukasisch, des Weiteren wurde eine schwarzafrikanische Frau in der Studie mit FTC/TDF in Kombination mit RPV behandelt. Hinsichtlich des Krankheitsstatus waren acht Patienten asymptomatisch,

ein Patient unter FTC/RPV/TDF hatte AIDS. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie virologisch supprimiert.

Alle Patienten unter dem zbAM FTC/RPV/TAF und fünf der sechs Patienten unter FTC/RPV/TDF haben unter Verwendung des FDA-Snapshot-Algorithmus (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/mL) zu Woche 48 virologisch angesprochen. Bei einem Patienten unter FTC/RPV/TDF kam es zu einem Anstieg der Viruslast auf 59 HIV-1-RNA-Kopien/mL; die Kriterien für eine Resistenzanalyse (erneuter Test nach virologischem Versagen) wurden jedoch nicht erfüllt und der Patient kam ohne einen Wechsel des Regimes in der Folge wieder unter die Nachweisgrenze. Aufgrund des per se guten immunologischen Status der virologisch supprimierten Studienpopulation ist eine Betrachtung der Veränderung der CD4-Zellzahl nicht sinnvoll. Ergänzend dargestellt: AIDS-definierende Ereignisse der CDC Klasse C traten bei keinem der betrachteten Patienten auf. Bei zwei Patienten unter FTC/RPV/TAF und bei drei Patienten unter FTC/RPV/TDF traten unerwünschte Ereignisse vom Grad 1-2 auf. Bei keinem der Patienten unter FTC/RPV/TAF respektive FTC/RPV/TDF trat ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf, keiner der betrachteten Patienten brach die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab und keiner der Patienten verstarb.

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.

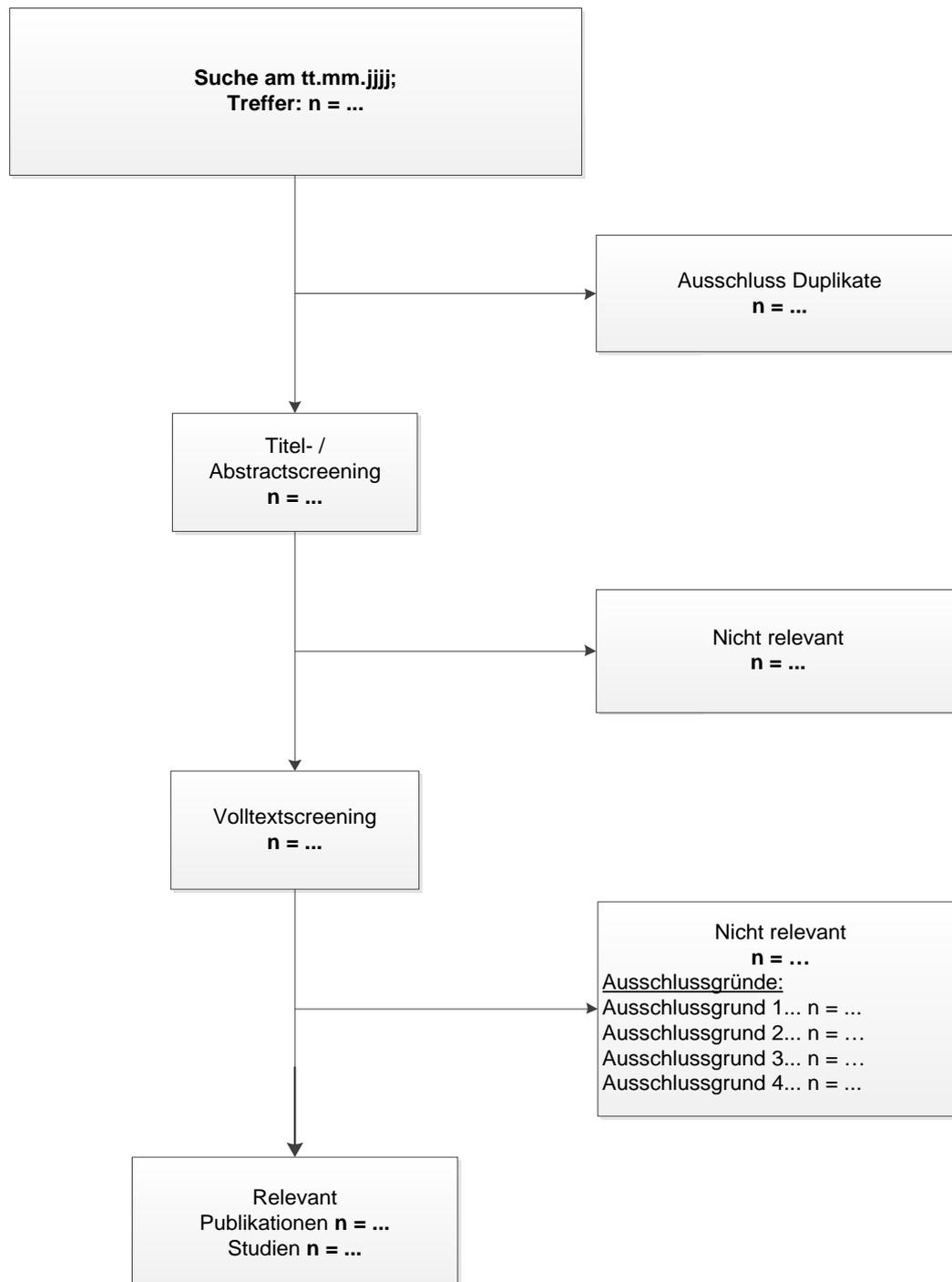


Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zbAM FTC/RPV/TAF wurde am 13. Juni 2016 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 45 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 getrennt für antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Erwachsene.

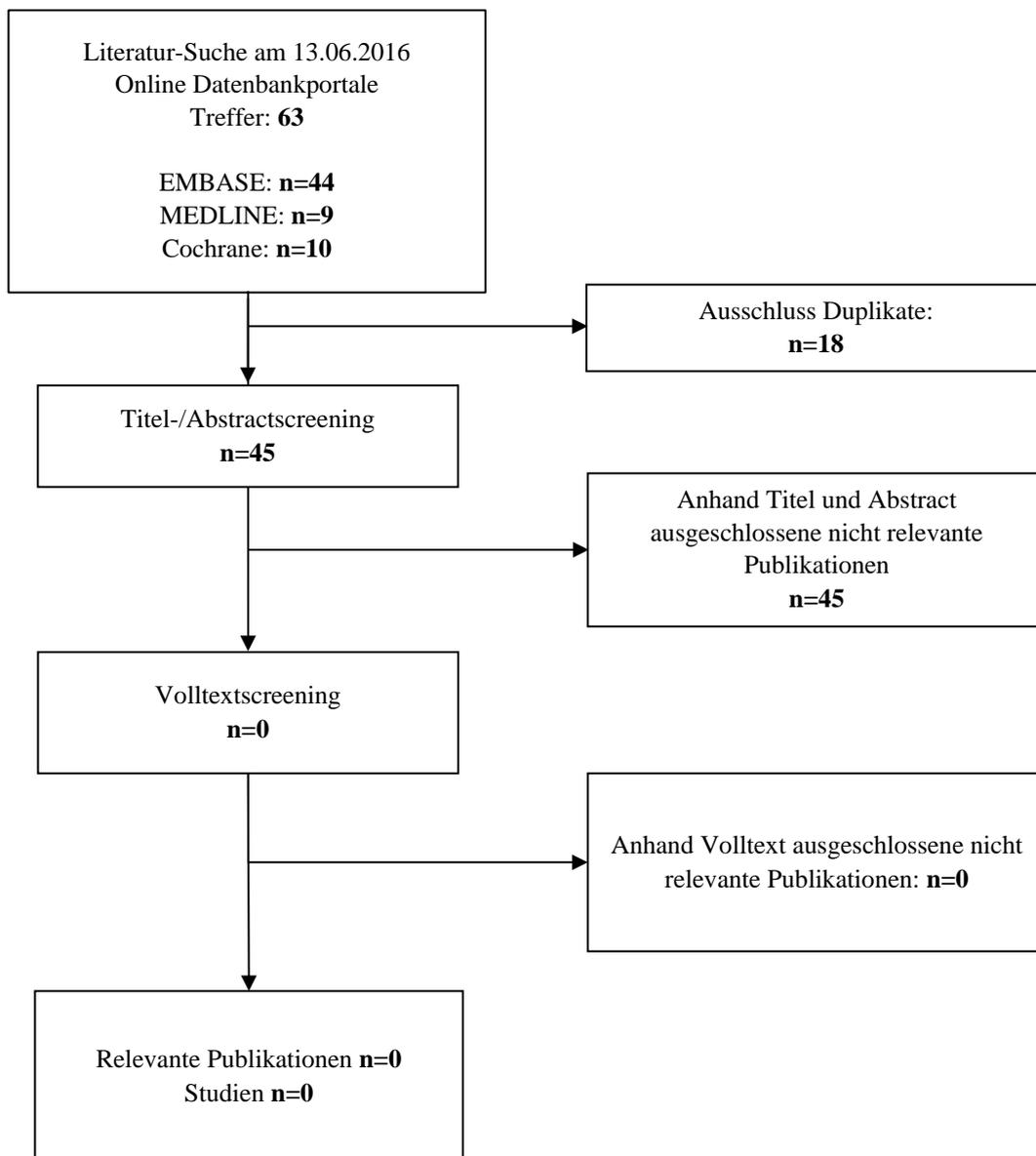


Abbildung 9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM FTC/RPV/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten

Es konnte keine Publikation identifiziert werden, die für die Bewertung von FTC/RPV/TAF in der Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten relevant ist.

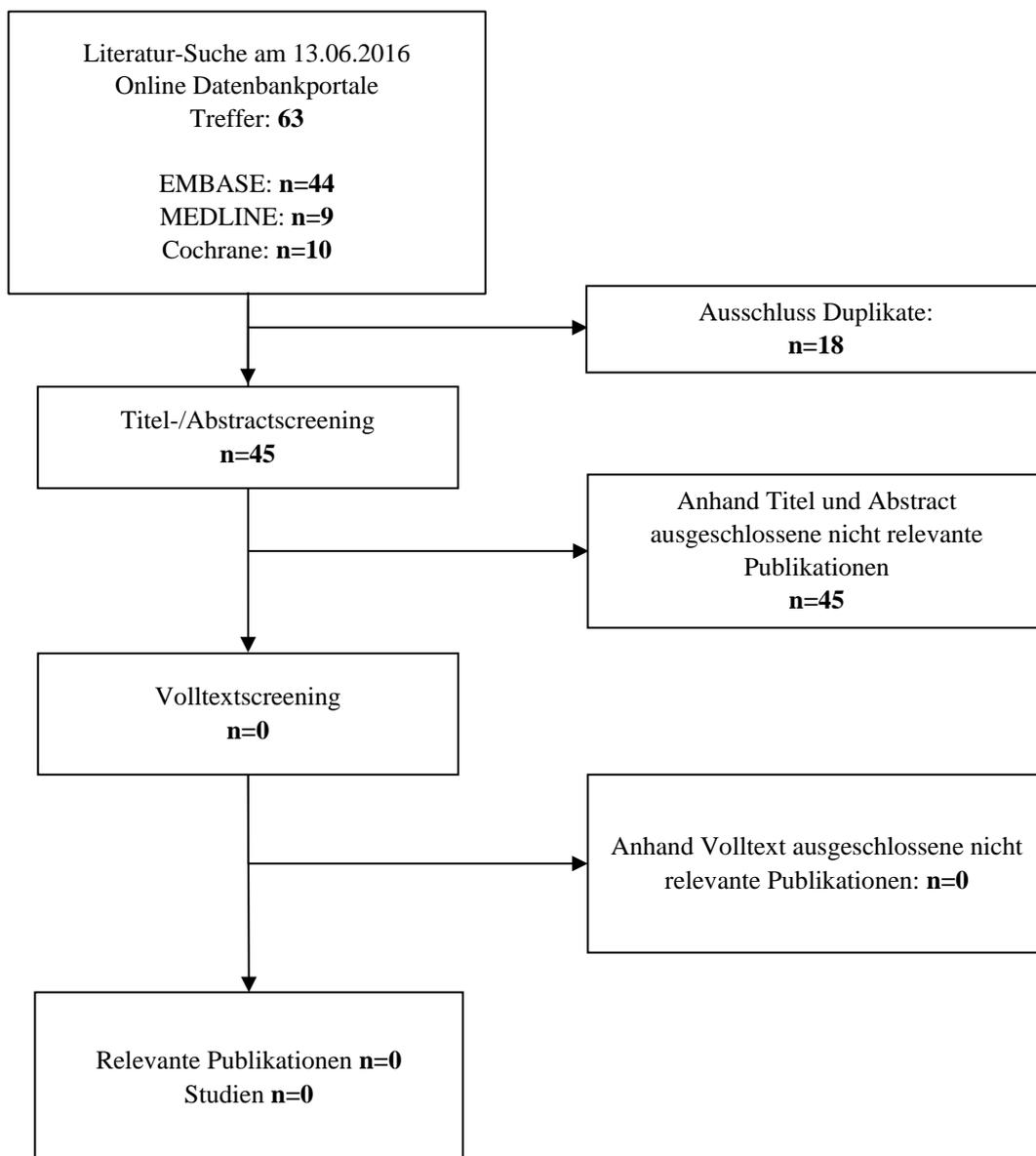


Abbildung 10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zbAM FTC/RPV/TAF bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten

Es konnte keine Publikation identifiziert werden, die für die Bewertung von FTC/RPV/TAF in der 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 4-8) 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 zu bewertenden Arzneimittel

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.				

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 13. Juni 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 zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	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)						
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 liegen derzeit keine Studien im Anwendungsgebiet der antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens des zbAM FTC/RPV/TAF im Vergleich zur zVT ermöglichen.

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.

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
nicht zutreffend						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- 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.

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-E. 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-E.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 11: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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 4-20: 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 4-21: 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 4-22: 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-E. 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-E.

Tabelle 4-23: 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 4-24: 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-E. 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-E.

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-26: 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-E. 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-E.

Tabelle 4-27: 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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 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.***

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Nicht zutreffend.

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.

FTC/RPV/TAF ist die Koformulierung des NRTI-Backbone FTC/TAF mit dem NNRTI RPV: Der NNRTI RPV wurde bereits mit einem Zusatznutzen bewertet, der NRTI-Backbone FTC/TAF befindet sich derzeit im Verfahren zur frühen Nutzenbewertung.

Die Zulassung der Kombination FTC/RPV/TAF basiert auf einer Bioäquivalenzstudie, die für FTC/RPV/TAF im Hinblick auf FTC und TAF vergleichbare Plasmaspiegel wie unter FTC/TAF in Kombination mit EVG/COBI (Genvoya®; Zulassung: November 2015) und im Hinblick auf RPV vergleichbare Plasmaspiegel wie unter der Einzletablette RPV (Edurant®; Zulassung: November 2011) zeigt [150]; des Weiteren wurde bestätigt, dass es ebenso wie bei den Einzelsubstanzen auch in der Koformulierung keine Interaktionen zwischen TAF und RPV gibt. Basierend auf der nachgewiesenen Bioäquivalenz wurden die vorliegenden klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Einzelsubstanzen FTC/TAF und RPV auf die Kombination FTC/RPV/TAF übertragen.

Diese Bioäquivalenzstudie stellt somit die pharmakokinetische Grundlage der Zulassung von FTC/RPV/TAF dar; die klinische Grundlage für die Zulassung von FTC/RPV/TAF bilden die klinischen Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der enthaltenen Einzelsubstanzen, konkret die Daten zu NRTI-Backbone FTC/TAF (in Kombination mit verschiedenen dritten Partnern) und dem NNRTI RPV – sowohl zu FTC/TAF als auch zu RPV liegen umfassende klinische Daten in verschiedenen Patientengruppen vor (siehe Tabelle 4-29):

Tabelle 4-29: Klinische Daten-Grundlage für die Zulassung von FTC/RPV/TAF

Population	FTC/TAF	RPV
Antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten	GS-US-292-0104 (Phase III): - Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF GS-US-292-0111 (Phase III) - Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF	TMC278-TiDP6-C209 (Phase III): - Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von RPV im Vergleich zu EFV, jeweils in Kombination mit FTC/TDF TMC278-TiDP6-C215 (Phase III): - Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von RPV im Vergleich zu EFV, jeweils in Kombination mit 2 NRTI (FTC/TDF, ABC/3TC oder AZT/3TC)
Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten	GS-US-292-0109 (Phase III): - Untersuchung der Umstellung auf EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie aus FTC/TDF in Kombination mit einem dritten Partner (EFV, EVG/COBI, ATV/b)	GS-US-264-0111 (Phase IIB): - Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Umstellung von EFV/FTC/TDF auf FTC/RPV/TDF GS-US-264-0106 (Phase IIIb): - Vergleich der Umstellung auf FTC/RPV/TDF mit der unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie aus FTC/TDF in Kombination mit PI/r

Population	FTC/TAF	RPV
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung	GS-US-292-0112 (Phase III): – Untersuchung der Sicherheit von EVG/COBI/FTC/TAF	RPV ist bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Nierenfunktionsstörung ohne Dosisanpassung per se zugelassen, insofern waren keine separaten Studien in dieser Population notwendig [64]
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung		
Antiretroviral nicht-vorbehandelte jugendliche Patienten	GS-US-292-0106 (Phase II/III): – Untersuchung der Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von EVG/COBI/FTC/TAF	TMC278-TiDP38-C213 (Phase II): – Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von RPV in Kombination mit 2 NRTI (AZT/3TC, ABC/3TC oder FTC/TDF)

/b=Geboostert, /r=Geboostert mit Ritonavir, 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, ATV=Atazanavir, AZT=Zidovudin, COBI=Cobicistat, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, PI=Protease-Inhibitor, RPV=Rilpivirin, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil

In Anbetracht der umfangreichen klinischen Daten zu den bereits zugelassenen Substanzen FTC/TAF und RPV wurde die vorgelegte Bioäquivalenzstudie von der Europäischen Zulassungsbehörde als ausreichend für die Zulassung von FTC/RPV/TAF erachtet. Entsprechend laufen für das zbAM im Anwendungsgebiet der nicht-vorbehandelten Patienten keine zusätzlichen klinischen Studien; im Anwendungsgebiet der antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten laufen derzeit zwei Studien, für die die jeweiligen Studienberichte voraussichtlich im 4. Quartal 2016 erwartet werden. In beiden Studien wird die Umstellung auf das zbAM FTC/RPV/TAF mit der unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie, bestehend aus FTC/RPV/TDF in Studie GS-US-311-1216 [151], respektive EFV/FTC/TDF in Studie GS-US-311-1160 [152] verglichen. Zur Bewertung der Nutzenbewertungsrelevanz ist damit bei beiden Studien grundsätzlich zu prüfen, ob die zVT der individuellen antiretroviralen Therapie adäquat abgebildet wurde, d. h. ob bei den Patienten eine Umstellungsindikation vorliegt oder nicht. In Studie GS-US-311-1089, in der FTC/TAF mit der unveränderten Fortführung der bestehenden FTC/TDF-haltigen Therapie in Kombination mit unterschiedlichen Kombinationspartnern verglichen wurde, wurden insgesamt drei (0,9%) Patienten mit dem zbAM FTC/RPV/TAF behandelt – diese Patienten werden in Abschnitt 4.3.1.1.1 zwar der Vollständigkeit halber beschrieben, jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl nicht zur Nutzenableitung herangezogen.

Für das zbAM FTC/RPV/TAF liegen im Anwendungsgebiet der Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind, somit keine klinischen Studien und damit auch keine für eine Nutzenbewertung geeigneten Studien vor.

Ein Zusatznutzen von FTC/RPV/TAF ist aufgrund fehlender Daten somit nicht direkt quantifizierbar, dessen ungeachtet können die umfassenden Ergebnisse der Phase II/III-Studien zu FTC/TAF und RPV zu antiretroviral nicht-vorbehandelten und antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten auf Basis der Bioäquivalenzstudie auf FTC/RPV/TAF grundsätzlich extrapoliert werden. Das bedeutet, dass auch ein Zusatznutzen der Einzelsubstanzen auf die Fixkombination FTC/RPV/TAF übertragbar ist und desgleichen ist der vom G-BA festgestellte Zusatznutzen für RPV für antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten hier zu übertragen: Dieser wurde im Vergleich zu der auch im vorliegenden Verfahren festgelegten zVT festgestellt und ist somit nach wie vor gültig und somit auch hier zu berücksichtigen. Der Nutzen der Einzelsubstanzen wird im Gesamtfazit für die Populationen der antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen und der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen getrennt beschrieben.

Für die Population der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren liegt eine einarmige Studie zu FTC/TAF (GS-US-292-0106) vor. 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 (siehe Module 4 zu EVG/COBI/FTC/TAF, www.g-ba.de/nutzenbewertung/211, und zu FTC/TAF, www.g-ba.de/nutzenbewertung/233). Auch für den Kombinationspartner RPV liegt eine einarmige Studie bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Adoleszenten ab 12 Jahren vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von RPV in dieser Patientenpopulation zeigt (siehe Module 4 zu EVG/COBI/FTC/TAF, www.g-ba.de/nutzenbewertung/211, und zu FTC/TAF, www.g-ba.de/nutzenbewertung/233). Auch diese Studie hat zwar zu einer Zulassung geführt, ist jedoch aufgrund ihres Designs ebenfalls nicht nutzenbewertungsrelevant. Da somit keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zu dieser Population vorliegen, wurde die Fragestellung in der vorliegenden Nutzenbewertung auf erwachsene Patienten beschränkt – dies auch vor dem Hintergrund, dass die Population der HIV-infizierten Jugendlichen in Deutschland deutlich unter 1% der Zielpopulation liegt (siehe Abschnitt 4.2.1). Dessen ungeachtet ist festzuhalten, dass sowohl FTC/TAF als auch RPV bei Jugendlichen eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit aufweisen – damit stellt FTC/RPV/TAF grundsätzlich eine wesentliche Bereicherung für die Behandlung jugendlicher Patienten dar.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

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 [62]. 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 [62]. 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 Resistenzentwicklung 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 [51, 153-159].

Die Nebenwirkungen einer Therapie sind somit 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 [48, 160]. 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 [161]. 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-assoziiierter 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 [61, 162].

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 [106, 110, 163]. Erschwerend hinzu kommt nicht nur, dass auch allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD wie Bluthochdruck und Diabetes bei HIV-positiven Patienten häufiger sind [106, 110], sondern auch, dass die HIV-infizierte Population immer älter wird [164].

Die Erfassung von Nierenfunktion und strukturellen Nierenschädigungen erfolgt über die validierten Surrogatparameter eGFR und Proteinurie (siehe Abschnitt 4.2.5.2) – 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 $125 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ nimmt die Nierenfunktion ab dem 2. Lebensjahrzehnt kontinuierlich um etwa $1 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ pro Jahr, und ab der 4. Lebensdekade deutlich verstärkt um etwa $8 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ pro Jahr ab [72]. 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 [75], da diese die unter antiretroviraler Therapie relevante medikamentenassoziierte tubuläre Toxizität erfasst. Im Hinblick auf die tubuläre Toxizität 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 [165].

Auch die Betrachtung der Knochen ist im Bereich HIV besonders relevant, da der Knochenstoffwechsel sowohl von HIV als auch durch die antiretrovirale Therapie 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 – diese 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 [116].

Die Vermeidung von Nebenwirkungen ist in der lebenslangen antiretroviralen Therapie generell elementar, vor dem beschriebenen Hintergrund ist vor allem aber auch die Vermeidung renaler und ossärer Nebenwirkungen essentiell – dies gilt für alle antiretroviralen Substanzen, insbesondere aber in der Substanzklasse der NRTI, denn mehr als 90% aller HIV-Infizierten, die antiretroviral behandelt werden, erhalten eine NRTI-haltige Therapie respektive einen NRTI-Backbone (Quelle: IMS PharmaScope). Dem gegenüber stehen mit TDF, ABC und den Cytidin-Analoga FTC und 3TC nur wenige Substanzen aus dieser Klasse zur Verfügung, die heute überhaupt noch „State-of-the-Art“ sind – und dies mit Limitationen hinsichtlich des Langzeit-Sicherheitsprofils und damit des klinischen Einsatzes. Des Weiteren wird derzeit nur der NRTI-Backbone FTC/TDF in allen relevanten Leitlinien primär empfohlen und dementsprechend breit eingesetzt [62, 63, 75, 166-173]. Die im Grunde einzigen wirklich klinisch relevanten, weil teils therapielimitierenden Nachteile des NRTI-Backbones liegen primär im renalen und sekundär im ossären Sicherheitsprofil von TDF: Nach Hydrolyse des Prodrugs TDF entsteht freies Tenofovir, das aus dem Plasma aktiv in die Tubuluszellen aufgenommen wird, akkumuliert und potentiell nephrotoxisch ist; das Risiko der Entwicklung von Nierenfunktionsstörungen und Proteinurie ist dabei assoziiert mit der Dauer der TDF-haltigen Therapie, was in Anbetracht der lebenslangen antiretroviralen

Therapie und auch hinsichtlich der großen therapeutischen Bedeutung von FTC/TDF von besonderer klinischer Relevanz ist. Die nach Beginn einer antiretroviralen Therapie beobachtete Abnahme der Knochendichte ist unter FTC/TDF ausgeprägter als unter anderen NRTI [126]; zudem zeigt eine aktuelle Analyse aus der großen EuroSIDA-Kohorte eine Assoziation der aktuellen oder vergangenen Einnahme von TDF mit einer erhöhten Rate allgemeiner Frakturen und mit einer erhöhten Rate osteoporotischer Frakturen [174].

Nach der FTC-Zulassung in 2003 steht mit TAF nach mehr als einer Dekade nun eine neue NRTI-Option mit wesentlichen patientenrelevanten Vorteilen zur Verfügung: TAF ist die grundlegende und wichtige Neuentwicklung auf Basis des in der klinischen Praxis als NRTI-Standard eingesetzten TDF. Die innovative molekulare Struktur von TAF verbindet das umfassend untersuchte, sehr gute Wirksamkeitsprofil der intrazellulären Wirksubstanz Tenofovir mit einem verbesserten Sicherheitsprofil durch die chemische Struktur des Alafenamid-Prodrugs: Im Gegensatz zu TDF weist TAF eine hohe Stabilität im Plasma auf [175] und wird erst nach der Aufnahme in die CD4-Zellen in Tenofovir umgewandelt [176]. Aufgrund dessen sind die systemischen Plasma-Spiegel von freiem Tenofovir unter TAF um nahezu 90% geringer als unter TDF, während die intrazellulären Spiegel von Tenofovir-Diphosphat deutlich höher sind [177]. Entsprechend erlaubt die zielgerichtete Formulierung von TAF eine deutlich geringere Dosierung und führt damit zu einer erheblich geringeren Substanzexposition und potentiell weniger Nebenwirkungen für den Patienten.

Besonders relevant ist, dass TAF anders als das freie Tenofovir nicht aktiv in die renalen Tubuluszellen transportiert wird [175], eine Akkumulation in den Tubuluszellen erscheint – auch aufgrund der deutlich niedrigeren Dosierung – daher unwahrscheinlich. Insofern sind renale Nebenwirkungen wie unter TDF unter TAF aufgrund der deutlichen Unterschiede zwischen TAF und TDF sowohl im Hinblick auf ihre chemische Struktur als auch bezüglich ihres Metabolismus, des pharmakologischen und pharmakokinetischen Profils kaum zu erwarten; desgleichen andere systemische Nebenwirkungen. Die speziell entwickelte Pharmakokinetik von TAF führt zu einer sehr guten Wirksamkeit und zu einem, insbesondere im Hinblick auf Niere und Knochen günstigen (Langzeit-)Nebenwirkungsprofil, das sich in den vorliegenden klinischen Daten bestätigt, die mit dem Dossier zur frühen Nutzenbewertung zu FTC/TAF eingereicht wurden (siehe Modul 4 zu FTC/TAF, www.g-ba.de/nutzenbewertung/233): So zeigte sich bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten in der Meta-Analyse der Studien GS-US-292-0102 (Phase II), GS-US-292-0104 (Phase III) und GS-US-292-0111¹⁶ (Phase III) ein signifikant günstigeres renales Nebenwirkungsprofil für TAF im Vergleich zu TDF – dies sowohl klinisch 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 als auch hinsichtlich der validierten renalen Surrogatparameter: Hinsichtlich der Nierenfunktion ist FTC/TAF gegenüber FTC/TDF 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

¹⁶Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von FTC/TAF und FTC/TDF, jeweils in Kombination mit EVG/co.

($eGFR_{CG}$, bestätigt durch $eGFR_{CKD-EPI_{CrI}}$). 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 gegenüber FTC/TDF sowohl im Hinblick auf die UPCR als auch 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 weniger Patienten auf ≥ 30 mg/g verschlechterten als unter FTC/TDF.

Auch bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten zeigten sich deutliche renale Vorteile – herangezogen wurden Daten aus den beiden Phase III-Studien GS-US-292-0109¹⁷ und GS-US-311-1089¹⁸. 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 FTC/TDF-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.

Aufgrund des günstigen renalen Sicherheitsprofils wurde TAF (als EVG/COBI/FTC/TAF, FTC/TAF und FTC/RPV/TAF) ohne Nierenfunktions-adaptierte Dosis- oder Frequenzanpassung ab einer $eGFR_{CG} > 30$ mL/min zugelassen. Zur Zulassung bei renal kompromittierten Patienten führte die einarmige Phase III-Studie GS-US-292-0112 über 48 Wochen, in der virologisch supprimierte Erwachsene mit milder bis moderater Beeinträchtigung der Nierenfunktion (stabile $eGFR_{CG}$: 30-69 mL/min) auf FTC/TAF umgestellt wurden; 65% der Vortherapien waren TDF-haltig. Während die Nierenfunktion (aktuelle, bzw. „tatsächliche“ GFR, gemessen als Iohexol-Clearance) unverändert blieb, zeigten sich bei den mit TDF vorbehandelten Patienten deutliche Verbesserungen bei der Proteinurie – einem bedeutsamen klinischen Risikomarker für einen Nierenschaden und

¹⁷Vergleich der Umstellung auf EVG/COBI/FTC/TAF mit der unveränderten Fortführung einer bestehenden Therapie aus FTC/TDF in Kombination mit unterschiedlichen Kombinationspartnern – um einen methodisch unverzerrten Vergleich zwischen TAF und TDF sicherzustellen, wurde nur das Stratum berücksichtigt, in dem EVG/co als Kombinationspartner eingesetzt wurde.

¹⁸Vergleich der Umstellung auf FTC/TAF mit der unveränderten Fortführung der bestehenden FTC/TDF-basierten Therapie; der Kombinationspartner blieb unverändert.

Surrogat für Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse und Nierenversagen [72]. Grundsätzlich kann eine Proteinurie durch glomeruläre Schäden (erhöhte Permeabilität des Glomerulums), tubuläre Schäden (unvollständige tubuläre Rückresorption) oder erhöhte Protein-Konzentrationen im Plasma (Überproduktion) begründet sein. Entsprechend finden sich bei glomerulären Schäden primär Albumin und bei tubulären Schäden eher niedermolekulare Proteine im Urin, so dass die Zusammensetzung der Proteine Rückschlüsse auf die Art des Nierenschadens zulässt. Die Messung der Proteinurie erfolgt entsprechend der Leitlinien über die Erfassung der quantitativen renalen Parameter UPCR und UACR [72, 76, 78] und für diese Parameter zeigten sich in der Studie GS-US-292-0112 nach Umstellung auf FTC/TAF deutliche Verbesserungen: So war die Proteinurie, gemessen als UPCR, bei 69% der Patienten nach Umstellung nicht mehr klinisch signifikant (<200 mg/g), analog die Albuminurie gemäß UACR (≥ 30 mg/g) bei 53% der Patienten. Signifikante Verbesserungen zeigten sich auch für 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. Die Knochendichte stieg sowohl in der Wirbelsäule als auch in der Hüfte signifikant an [178]. Insbesondere in einem bereits renal kompromittierten Patientenkollektiv sprechen die Daten im Hinblick auf das günstige renale und ossäre Nebenwirkungsprofil für einen Einsatz von TAF. Damit kann TAF nicht nur bei allen Patienten eingesetzt werden, die TDF bekommen, sondern darüber hinaus auch bei den Patienten, die aufgrund von Nierenschäden oder -funktionsstörungen kein TDF (mehr) erhalten dürfen.

Entsprechend beschreiben Smit et al. den therapeutischen Bedarf an NRTI und die klinische Relevanz von TAF in einer aktuellen Übersichts-Publikation zum Langzeit-Einsatz antiretroviraler Medikation wie folgt [164]:

„For example, nucleoside reverse-transcriptase inhibitors are needed that can be used safely in first-line regimens for individuals with serious cardiovascular disease and chronic kidney disease, such as tenofovir alafenamide, which showed significantly reduced toxic effects in the liver and bone compared with tenofovir disoproxil fumarate in phase 2 clinical trials.“

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 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 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 [174].

FTC/TAF ist FTC/TDF bei nicht-vorbehandelten Patienten in allen untersuchten Knochendichte-Parametern in Hüfte und Wirbelsäule signifikant überlegen (jeweils in Kombination mit EVG/co): 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 $\geq 5\%$ 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 (HLGT & SMQ). Die Unterschiede sind im Grunde ausnahmslos auch klinisch relevant und zeigen sich zu beiden Auswertungszeitpunkten (Woche 48 und Woche 96). Desgleichen zeigen sich auch bei den vorbehandelten Patienten im Hinblick auf Veränderungen der Knochendichte diverse Vorteile für FTC/TAF im Vergleich zu 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.

Zusammengefasst ist TAF eine klinisch hochrelevante, auf (dem in der klinischen Praxis derzeit als NRTI-Standard eingesetzten) TDF basierende Neuentwicklung mit einem speziell im Hinblick auf Niere und Knochen deutlich verbesserten Sicherheitsprofil bei mindestens gleicher Wirksamkeit. Dies ist sowohl im Hinblick auf die präemptive Vermeidung von Toxizitäten als auch hinsichtlich HIV- und/ oder altersassoziierter Komorbiditäten wie Nierenfunktionsstörungen oder Abnahme der Knochendichte von elementarer Bedeutung. TAF zeichnet sich also nicht nur durch ein generell verbessertes Sicherheitsprofil aus, sondern deckt auch genau die im Hinblick auf die NRTI bestehende Lücke im therapeutischen Bedarf. Die klinische Relevanz der verfügbaren Daten, die Bedeutung von TAF und die Tatsache, dass der therapeutische Bedarf gerade bei den NRTI besonders hoch ist, wird dadurch bestätigt, dass das erste TAF-haltige Regime EVG/COBI/FTC/TAF direkt in die bevorzugte Empfehlung der in 2015/ 2016 aktualisierten Leitlinien der Department of Health and Human Services (DHHS), der GeSIDA und der Deutsch-Österreichischen Leitlinie aufgenommen wurde [62, 63, 173] – letztere empfehlen das analoge TDF-haltige Regime EVG/COBI/FTC/TDF mit Aufnahme von EVG/COBI/FTC/TAF nur noch alternativ, und weisen explizit auf die baldige Verfügbarkeit weiterer TAF-haltiger Optionen hin.

RPV wurde bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von IQWiG und G-BA bewertet (G-BA Beschlüsse vom 5. Juli 2012 und vom 19. Juni 2014 [179-181]):

- RPV (Edurant[®]): antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL (in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln)

- FTC/RPV/TDF (Eviplera[®]): antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit Viruslast von HIV-1-RNA-Kopien/mL ≤ 100.000 Kopien/mL
- FTC/RPV/TDF (Eviplera[®]): antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL

In den abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu der Wirkstoffkombination FTC/RPV/TDF (Eviplera[®]) und dem Einzelwirkstoff RPV (Edurant[®]) hat der G-BA in seinen Beschlüssen vom 5. Juli 2012 bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten jeweils einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT (EFV in Kombination mit NNRTI-Backbone) festgestellt. Der Zusatznutzen basiert dabei insbesondere auf der sehr guten Verträglichkeit der Substanz, die auch die Grundlage für die bevorzugte Leitlinien-Empfehlung und den breiten klinischen Einsatz von RPV darstellt: So ist RPV in vielen Leitlinien – wie auch den Deutsch-Österreichischen Leitlinien – die einzige Substanz aus der Klasse der NNRTI, die bevorzugt empfohlen wird [62, 75, 167, 169]; entsprechend ist RPV auch im Grunde der einzige NNRTI, der in der Initialtherapie verordnet wird. Basierend auf den in der Verfahrensordnung festgelegten Kriterien wurde RPV vom G-BA im Verfahren zu FTC/TAF folgerichtig erstmalig als Kombinationspartner in der zVT für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten festgelegt [182], wodurch nicht nur der hohe Stellenwert von RPV im Rahmen der antiretroviralen Therapie, sondern auch der Zusatznutzen der Substanz nochmals deutlich wird. Bei vorbehandelten Patienten wurde für RPV in Kombination mit FTC/TDF zwar kein Zusatznutzen festgestellt, allerdings basierte diese Bewertung nicht auf den vorgelegten klinischen Daten, sondern auf der Nicht-Akzeptanz der Studie aufgrund der nicht umgesetzten zVT; die Daten als solche wurden nicht bewertet.

Die vorliegenden Daten zu FTC/TAF und RPV können medizinisch valide und nachvollziehbar auf die Substanzkombination FTC/RPV/TAF extrapoliert werden, desgleichen ist der vom G-BA festgestellte Zusatznutzen für RPV für antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten hier zu übertragen: Dieser wurde im Vergleich zu der auch im vorliegenden Verfahren festgelegten zVT festgestellt und ist somit nach wie vor gültig und somit auch hier zu berücksichtigen.

Durch den Austausch von TDF durch TAF ist für FTC/RPV/TAF im Vergleich zur zVT EFV oder RPV oder DTG in Kombination mit FTC/TDF ein bei mindestens gleich guter Wirksamkeit deutlich verbessertes Sicherheitsprofil von FTC/RPV/TAF zu erwarten – dies durch das speziell im Hinblick auf Niere und Knochen deutlich verbesserte Sicherheitsprofil bei mindestens gleicher Wirksamkeit von TAF im Vergleich zu TDF. Vor diesem Hintergrund lässt sich daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von FTC/RPV/TAF bei den antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten ableiten.

Da bisher noch keine datenbasierte Nutzenbewertung für RPV in der Population der antiretroviral vorbehandelten erwachsene Patienten vorgenommen wurde, kann für diese Population keine Extrapolation der Ergebnisse vorgenommen werden. Entsprechend wird für diese Population kein Zusatznutzen von FTC/RPV/TAF abgeleitet.

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 4-30: 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 und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Kein Zusatznutzen
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Kein Zusatznutzen
Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	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.

Nicht zutreffend.

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.

Aktuell werden zwei Studien durchgeführt, in denen die Umstellung auf FTC/RPV/TAF mit der unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie (EFV/FTC/TDF bzw. FTC/RPV/TDF) verglichen wird. Ergebnisse aus diesen Studien liegen zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Dossiers nicht vor.

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 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰). 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 2006²¹) 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

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²⁰ 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.

²¹ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

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 2006²²) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 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).

Nicht zutreffend.

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.

²² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- [1] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Juni 2016.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [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 – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid. 16. Juni 2016.
- [5] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 44. 3. November 2014.
- [6] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. 9. November 2015.
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-047. Kombination Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralafenamid zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen. 9. Juni 2016.
- [8] Gilead Sciences GmbH. Stellungnahme Gilead zur Position des G-BA hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten. Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralafenamid – Beratungsanforderung 2016-B-047. 2016.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 4.2 vom 22. April 2015.
- [14] 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.

- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 127. 12. April 2012.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Food and Drug Administration. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment. Guidance for Industry. Revision 1. November 2015.
- [23] Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung. Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses. 6. Mai 2004.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 18. Dezember 2014). Stand: 16. April 2015.
- [28] 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.
- [29] 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.

- [30] 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.
- [31] U.S. Department of Veterans Affairs. HIV AIDS: Depression. 2011. URL: <http://www.hiv.va.gov/provider/manual-primary-care/depression.asp#S3X> (aufgerufen am: 28.04.2016).
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001 Jul;33(5):337-43.
- [38] 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.
- [39] Kalichman SC, Amaral CM, Swetzes C, Jones M, Macy R, Kalichman MO, et al. A simple single-item rating scale to measure medication adherence: further evidence for convergent validity. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2009 Nov-Dec;8(6):367-74.
- [40] Crane PK, Gibbons LE, Willig JH, Mugavero MJ, Lawrence ST, Schumacher JE, et al. Measuring depression levels in HIV-infected patients as part of routine clinical care using the nine-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9). *AIDS care*. 2010 Jul;22(7):874-85.
- [41] Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 1989 May;28(2):193-213.
- [42] Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*. 2016 Feb;25:52-73.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] 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.

- [46] 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.
- [47] Ellert U, Kurth BM. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. 2004; *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* (47):1027–32.
- [48] 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.
- [49] 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-naïve patients. *HIV Med.* 2010 Feb;11(2):104-13.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] 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.

- [59] 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.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant 25 mg Filmtabletten (Rilpivirin). Stand der Information: März 2014.
- [65] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: April 2016.
- [66] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: September 2015.
- [67] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Januar 2016.
- [68] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Tivicay 50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: September 2015.
- [69] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Januar 2016.
- [70] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: April 2016.
- [71] Gilead Sciences International Limited. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Vitekta 85 mg Filmtabletten (Elvitegravir). Stand der Information: März 2016.
- [72] 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.
- [73] Rieke A. 24. HIV und Niere. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. *HIV 2014/2015: Medizin Fokuz Verlag*; 2014.
- [74] DAGNÄ e.V. Schriftenreihe 02: Praxisleitfaden HIV-Begleiterkrankungen 15. August 2014.
- [75] European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 8.0. 2015.
- [76] Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston 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.
- [77] 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.

- [78] 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.
- [79] 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.
- [80] 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.
- [81] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Belatacept – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 330. 13. Oktober 2015.
- [82] 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.
- [83] 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.
- [84] 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.
- [85] 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.
- [86] 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.
- [87] 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.
- [88] 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.
- [89] 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.
- [90] 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.
- [91] 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.
- [92] 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.
- [93] 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.
- [94] 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.
- [95] 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.
- [96] 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.
- [97] 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.
- [98] 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.
- [99] 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.
- [100] 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.
- [101] 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.
- [102] 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.
- [103] 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.
- [104] 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.
- [105] Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton 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.

- [106] 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.
- [107] 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.
- [108] 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.
- [109] 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.
- [110] New York State Department of Health AIDS Institute. Kidney Disease in HIV-infected Patients. 2012.
- [111] 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.
- [112] 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.
- [113] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
- [114] 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.
- [115] Ringe JD, Dreher R, Genth E. Qualitätssicherung in der Rheumatologie. 3.35 Osteoporose. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. Kommission für Qualitätssicherung; 2008.
- [116] 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).
- [117] 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.
- [118] 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.
- [119] Sennerby U, Melhus H, Gedeberg R, Byberg L, Garmo H, Ahlbom A, et al. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. *JAMA.* 2009 Oct 21;302(15):1666-73.
- [120] 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.

- [121] 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.
- [122] Venhoff N, Walker UA. 31. HIV, Rheumatische Erkrankungen und ossäre Komplikationen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.
- [123] 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.
- [124] 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.
- [125] 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.
- [126] 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.
- [127] 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.
- [128] 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.
- [129] Bartl R. Knochendichtemessung. 2016. URL: <http://www.osd-ev.org/osteoporose/knochendichtemessung/index.php> (aufgerufen am: 22.06.2016).
- [130] Dachverband Osteologie e.V. Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. DVO Leitlinie Osteoporose 2014. Kurzfassung und Langfassung. 2014.
- [131] 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.
- [132] 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.
- [133] 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.
- [134] 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.

- [135] 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.
- [136] 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.
- [137] 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.
- [138] 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.
- [139] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements – Clinical Considerations for Accelerated and Traditional Approval. 2002.
- [140] French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004 Aug 20;18(12):1615-27.
- [141] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. 2015.
- [142] 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.
- [143] 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/ Tenofoviridisoproxil. 5. Dezember 2013.
- [144] 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.
- [145] 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.
- [146] 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.
- [147] 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.
- [148] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 265. 18. Dezember 2014.
- [149] Gilead Sciences Inc. Listings – Subjects Receiving RPV as the Third Agent. 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. 2016.
- [150] Gilead Sciences. Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Fixed-Dose Combination (FTC/RPV/TAF FDC). Section 2.5 Clinical Overview. 2015.
- [151] Gilead Sciences Inc. 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). Clinical Study Protocol. GS-US-366-1216. 2014.
- [152] Gilead Sciences Inc. 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. Clinical Study Protocol. GS-US-366-1160. 2014.
- [153] Airoidi 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.
- [154] 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.
- [155] Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS*. 2001 Jul 27;15(11):1369-77.
- [156] 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.
- [157] 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.
- [158] 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.
- [159] 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.
- [160] 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.
- [161] 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.
- [162] 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.

- [163] Estrella MM, Fine DM. Screening for chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Advances in chronic kidney disease*. 2010 Jan;17(1):26-35.
- [164] 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.
- [165] 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.
- [166] Australasian Society for HIV Medicine. *Antiretroviral Guidelines (US DHHS Guidelines with Australian Commentary)*. 2015.
- [167] 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.
- [168] 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.
- [169] 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.
- [170] Ministère des Affaires sociales et de la Santé. *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Actualisation 2015 du rapport 2013*. 2015.
- [171] Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren. *Richtlijn HIV. 2.2. Keuze van antiretrovirale therapie bij naïeve volwassen patiënten*. 2016.
- [172] New York State Department of Health AIDS Institute. *Antiretroviral therapy*. 2015.
- [173] 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.
- [174] 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*.
- [175] 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.
- [176] Lee WA, He GX, Eisenberg E, Cihlar T, Swaminathan S, Mulato A, et al. Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 May;49(5):1898-906.
- [177] Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Aug 1;63(4):449-55.
- [178] Pozniak A, Arribas J, Gupta SK, Post FA, Avihingsanon A, Crofoot G, et al. Safety of Tenofovir Alafenamide in Renal Impairment. Poster 795. Presented at the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 23–26, Seattle, Washington. 2015.

- [179] 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 – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil. 5. Juli 2012.
- [180] 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 – Rilpivirin. 5. Juli 2012.
- [181] 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 – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet). 19. Juni 2014.
- [182] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-104. Kombination Emtricitabin/Tenofoviralfenamid zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen. 8. Oktober 2015.
- [183] 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 ²³] – 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

²³ 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**FTC/RPV/TAF**

Eine bibliografische Literaturrecherche zum zbAM unter der Fragestellung, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-31, Tabelle 4-32 und Tabelle 4-33 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	13. Juni 2016
Zeitsegment	1947 bis 2016, 10. Juni
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [183]

Tabelle 4-31 (Anhang): Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute:
13. Juni 2016

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp acquired immune deficiency syndrome/ or exp Human immunodeficiency virus infection/ or exp Human immunodeficiency virus/	401.277
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* deficienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erwor* immun*).mp.	474.441
3	1 or 2	476.018
4	exp tenofovir alafenamide/	157
5	exp emtricitabine plus rilpivirine plus tenofovir alafenamide/	1
6	((emtricitabin* and rilpivirin* and tenofovir* alafenamid*) or (FTC* and RPV* and TAF*)).mp.	44
7	(tenofovir* alafenamid* fumarat* or tenofovir* alafenamid* or alafenamid* or GS-7340* or GS7340* or TAF* or Odefsey*).mp.	6.637
8	379270-37-8.rn.	119
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	6.637
10	3 and 9	283
11	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1.340.481
12	10 and 11	44

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	13. Juni 2016
Zeitsegment	1946 to present
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [183]

Tabelle 4-32 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 bis heute: 13. Juni 2016

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/ or exp HIV/	278.959
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* deficienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erwor* immun*).mp.	361.640
3	1 or 2	366.356
4	((emtricitabin* and rilpivirin* and tenofovir* alafenamid*) or (FTC* and RPV* and TAF*)).mp.	2
5	(tenofovir* alafenamid* fumarat* or tenofovir* alafenamid* or alafenamid* or GS-7340* or GS7340* or TAF* or Odefsey*).mp.	4.660
6	379270-37-8.mp. or 379270-37-8.rn.	0
7	4 or 5 or 6	4.660
8	3 and 7	98
9	(randomized or placebo).mp. or randomized controlled trial.pt.	706.034
10	8 and 9	9

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials May 2016
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	13. Juni 2016
Zeitsegment	1991 to present
Suchfilter	kein Filter

Tabelle 4-33 (Anhang): Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis heute: 13. Juni 2016

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/or exp HIV/	7.750
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* deficienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erwor* immun*).mp.	16.404
3	1 or 2	16.515
4	((emtricitabin* and rilpivirin* and tenofovir* alafenamid*) or (FTC* and RPV* and TAF*)).mp.	0
5	(tenofovir* alafenamid* fumarat* or tenofovir* alafenamid* or alafenamid* or GS-7340* or GS7340* or TAF* or Odefsey*).mp.	162
6	379270-37-8.mp.	0
7	4 or 5 or 6	162
8	3 and 7	10

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 dem zu bewertenden Arzneimittel FTC/RPV/TAF erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Selektion erfolgte entsprechend der Teilpopulationen für Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) und für antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten getrennt. Die Suchen in den Portalen *clinicaltrials.gov* und WHO ICTRP wurden über die jeweilige „Advanced Search“-Funktion durchgeführt.

FTC/RPV/TAF

Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	13. Juni 2016
Suchstrategie	All Studies [Recruitment] AND tenofovir alafenamide OR TAF OR emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide OR Odefsey [Intervention] AND acquired immunodeficiency syndrome OR hiv infection [Condition]
Treffer	37

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	13. Juni 2016
Suchstrategie	"tenofovir alafenamide" OR TAF OR "379270-37-8" OR "GS-7340" OR Odefsey [search query]
Treffer	28

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	13. Juni 2016
Suchstrategie	tenofovir alafenamide OR TAF OR GS-7340 OR Odefsey [Intervention] AND acquired immunodeficiency syndrome OR hiv infection [Condition] AND All [Recruitment Status]
Treffer	59

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	13. Juni 2016
Suchstrategie	<pre> (((((((FT=?tenofovir alafenamide? OR (ASUINN=?"tenofovir alafenamide"? OR ASUSUPPCODE=?"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 ASUSUPPCODE=?"TAF"? OR ASUODESCNAME=?"TAF"?)) OR (MEDPROD:MPCODE=?"TAF"? OR MEDPROD:MPNAME=?"TAF"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM=?"TAF"?)) AND (GIMEDCOND=?hiv? OR GIMEDCONDLAY=?hiv?) </pre>  <p>The screenshot shows a search interface with a table of search criteria. The first row is 'Suche nach: ?tenofovir alafenamide?' in a 'Textfelder' dropdown. Subsequent rows are 'ODER' followed by the same search term in various dropdowns: 'Active substance', 'Product name/code', 'CAS-number', and 'Product name/code'. The final row is 'UND' followed by '?hiv?' in a 'Medical condition' dropdown.</p>
Treffer	14

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 4-34: 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	37	37 (Laufende Nr. 1-37)	0
EU-CTR	28	28 (Laufende Nr. 38-65)	0
ICTRP	59	59 (Laufende Nr. 66-124)	0
PharmNet.Bund	14	14 (Laufende Nr. 125-138)	0
Summe	$\Sigma=138$	$\Sigma=138$	$\Sigma=0$

Tabelle 4-35: 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: 13.06.2016]. 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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289	A5 Keine RCT
(3)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497899	A2 Falsche Intervention
(4)	NCT01565850	D/C/F/TAF Versus COBI-boosted DRV Plus FTC/TDF in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565850	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(5)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705574	A2 Falsche Intervention
(6)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780506	A2 Falsche Intervention
(7)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797445	A2 Falsche Intervention
(8)	NCT01815736	Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Participants. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815736	A2 Falsche Intervention
(9)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818596	A2 Falsche Intervention
(10)	NCT01854775	Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Activity of the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) in HIV-1 Infected Antiretroviral Treatment-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854775	A2 Falsche Intervention
(11)	NCT01967940	Efficacy of Tenofovir Alafenamide Versus Placebo Added to a Failing Regimen Followed by Treatment With Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Plus Atazanavir in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Experienced Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967940	A2 Falsche Intervention
(12)	NCT01968551	Phase 3 Open-Label Study to Evaluate Switching From Optimized Stable Antiretroviral Regimens Containing Darunavir to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Single Tablet Regimen (STR) Plus Darunavir (DRV) in Treatment Experienced HIV-1 Positive Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968551	A2 Falsche Intervention
(13)	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071082	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(14)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795	A1 Falsche Population
(15)	NCT02269917	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Regimen Versus Boosted Protease Inhibitor (bPI) Along With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF) Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Participants. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269917	A2 Falsche Intervention
(16)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276612	A2 Falsche Intervention
(17)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114	A2 Falsche Intervention
(18)	NCT02345226	Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (EFV/FTC/TDF) Fixed Dose Combination (FDC) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) FDC in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345226	A1 Falsche Population
(19)	NCT02345252	Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345252	A1 Falsche Population
(20)	NCT02357602	Dose Proportionality of TFV-DP After a Single Dose of GS-7340 in Women. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357602	A2 Falsche Intervention
(21)	NCT02397694	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(22)	NCT02431247	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) Versus a Regimen Consisting of Darunavir/Cobicistat FDC With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate FDC in Treatment-naive HIV Type 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431247	A2 Falsche Intervention
(23)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246	A1 Falsche Population
(24)	NCT02556333	Safety and Efficacy of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Part of Salvage Antiretroviral Regimens in Patients With Uncontrolled Viremia and Drug-Resistant HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556333	A5 Keine RCT
(25)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600819	A2 Falsche Intervention
(26)	NCT02603107	Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603107	A2 Falsche Intervention
(27)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120	A2 Falsche Intervention
(28)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954	A2 Falsche Intervention
(29)	NCT02607930	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930	A2 Falsche Intervention
(30)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(31)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616029	A2 Falsche Intervention
(32)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783	A2 Falsche Intervention
(33)	NCT02638493	The Compartmental Biology of HIV in the Male Genital Tract. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638493	A5 Keine RCT
(34)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652624	A2 Falsche Intervention
(35)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02660905	A2 Falsche Intervention
(36)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707601	A1 Falsche Population
(37)	NCT02771054	Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF) Effect on Residual Intrathecal Immune Activation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771054	A5 Keine RCT
EU-CTR			
(38)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003708-11	A2 Falsche Intervention
(39)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004458-27	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(40)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005114-20	A2 Falsche Intervention
(41)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000102-37	A2 Falsche Intervention
(42)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000516-25	A2 Falsche Intervention
(43)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63	A2 Falsche Intervention
(44)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10	A2 Falsche Intervention
(45)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002780-26	A2 Falsche Intervention
(46)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002830-19	A2 Falsche Intervention
(47)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005138-39	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(48)	2014-001193-34	COMPARISON OF TWO ANTIRETROVIRAL ALTERNATIVE COMBINATIONS IN HIV-1 POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS: TENOFOVIR+EMTRICITABINE (TRUVADA®) + LOPINA VIR/RITONAVIR (KALETRA®) VS TENOFOVIR+EMTRICITABINA+ COBICIS.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001193-34	A2 Falsche Intervention
(49)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002673-11	A2 Falsche Intervention
(50)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003052-31	A2 Falsche Intervention
(51)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004545-27	A1 Falsche Population
(52)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004779-21	A1 Falsche Population
(53)	2015-000360-34	DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard o.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000360-34	A1 Falsche Population
(54)	2015-000754-38	A Phase 3, randomized, active-controlled, double-blind study to evaluate efficacy and safety of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) once daily fixed dose combinatio.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000754-38	A2 Falsche Intervention
(55)	2015-000871-28	A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens containing ABC/3TC. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000871-28	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(56)	2015-001339-19	A Phase 2/3, Open-Label, Multi-Cohort Switch Study to Evaluate Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001339-19	A2 Falsche Intervention
(57)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002710-74	A2 Falsche Intervention
(58)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002711-15	A2 Falsche Intervention
(59)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002712-32	A2 Falsche Intervention
(60)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002713-30	A2 Falsche Intervention
(61)	2015-003988-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infec.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10	A2 Falsche Intervention
(62)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004011-20	A2 Falsche Intervention
(63)	2015-004024-54	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretrovira.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(64)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14	A2 Falsche Intervention
(65)	2015-004427-31	Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF) effect on residual intrathecal immune activation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004427-31	A5 Keine RCT
ICTRP			
(66)	EUCTR2012-003708-11-BE	Clinical research study involving an experimental combination medication called EVG/COBI/FTC/TDF. This is 1 pill containing 2 experimental medications, EVG and COBI, plus 2 medications already approved for the treatment of HIV-1 infection, FTC and TDF. In this study neither the patient or the investigator will know whether the patient is receiving EVG/COBI/FTC/TDF or the comparator drug ritonavir-boosted atazanavir with FTC/TDF. This is a randomized (by chance, like a flip of a coin) study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003708-11-BE	A2 Falsche Intervention
(67)	EUCTR2012-004458-27-AT	A study involving an experimental combination medication called EVG/COBI/FTC/TDF. The single tablet contains 3 experimental medications, EVG and COBI and TAF, plus 1 medication already approved for the treatment of HIV-1 infection, FTC. In this study neither the patient or the investigator will know whether the patient is receiving EVG/COBI/FTC/TAF or the comparator drug EVG/COBI/FTC/TDF. This is a randomized (by chance, like a flip of a coin) study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004458-27-AT	A2 Falsche Intervention
(68)	EUCTR2012-005114-20-AT	A study is to see if HIV-1 positive subjects currently taking an antiretroviral (ARV) regimen consisting of EVG/COBI/FTC/TDF (E/C/F/TDF) STR, Atripla® (also known as Sustiva®), cobicistat and atazanavir with Truvada® or ritonavir and atazanavir with Truvada® can safely switch to E/C/F/TAF STR without increasing the amount of HIV-1 in their blood. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005114-20-AT	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(69)	EUCTR2013-000102-37-AT	A study involving an experimental combination medication called EVG/COBI/FTC/TDF. The single tablet contains 3 experimental medications, EVG and COBI and TAF, plus 1 medication already approved for the treatment of HIV-1 infection, FTC. In this study neither the patient or the investigator will know whether the patient is receiving EVG/COBI/FTC/TAF or the comparator drug EVG/COBI/FTC/TDF. This is a randomized (by chance, like a flip of a coin) study. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000102-37-AT	A2 Falsche Intervention
(70)	EUCTR2013-000516-25-AT	This open label trial will recruit participants with HIV who have mild to moderate kidney function problems. Participants will receive an investigational single tablet regimen (E/C/F/TAF). This combination tablet contains the experimental drug TAF. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000516-25-AT	A2 Falsche Intervention
(71)	EUCTR2013-002780-26-Outside-EU/EEA	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002780-26-Outside-EU/EEA	A2 Falsche Intervention
(72)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002830-19-DE	A2 Falsche Intervention
(73)	EUCTR2013-002830-19-GB	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 single agent is effective against HIV-1 infected subjects when added to subject's current antiretroviral regimen that is no longer effective to treat HIV-1 and if subjects can safely switch to E/C/F/TAF STR plus Atazanavir without increasing the amount of virus in their blood. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002830-19-GB	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(74)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005138-39-BE	A1 Falsche Population
(75)	EUCTR2014-001193-34-ES	COMPARISON OF TWO ANTIRETROVIRAL ALTERNATIVE COMBINATIONS IN HIV-1 POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS: TENOFOVIR+EMTRICITABINE (TRUVADA®) + LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®) VS TENOFOVIR+EMTRICITABINE+ COBICISTAT + ELVITEGRAVIR (STRIBILD®). A PROSPECTIVE RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001193-34-ES	A2 Falsche Intervention
(76)	EUCTR2014-002673-11-Outside-EU/EEA	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002673-11-Outside-EU/EEA	A2 Falsche Intervention
(77)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003052-31-BE	A2 Falsche Intervention
(78)	EUCTR2014-003052-31-SE	Study to Evaluate Efficacy 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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003052-31-SE	A2 Falsche Intervention
(79)	EUCTR2014-004545-27-BE	The purpose of this study is to evaluate if F/R/TAF works as well as Eviplera. It is also to see if F/R/TAF will maintain the control of your HIV-1 infection when compared to Eviplera. Safety, how well your body accepts the drug, will be evaluated. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004545-27-BE	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(80)	EUCTR2014-004779-21-BE	The purpose of this study is to evaluate if F/R/TAF works as well as Atripla. It is also to see if F/R/TAF will maintain the control of your HIV-1 infection when compared to Atripla. Safety, how well your body accepts the drug, will be evaluated. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004779-21-BE	A1 Falsche Population
(81)	EUCTR2015-000360-34-DE	DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with sustained virological suppression. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000360-34-DE	A1 Falsche Population
(82)	EUCTR2015-000871-28-DE	The purpose of this study is to test the effectiveness of switching from ABC/3TC to F/TAF FDC versus continuing on ABC/3TC in HIV-1 infected subjects who are virologically suppressed. The safety and how well both the F/TAF FDC and ABC/3TC are tolerated will also be evaluated. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000871-28-DE	A1 Falsche Population
(83)	EUCTR2015-001339-19-Outside-EU/EEA	The purpose of this study is to determine the pharmacokinetics (PK) of the study drug in your body, the safety and tolerability of the study drug, and the antiviral activity of the study drug when combined with a third antiretroviral agent (ARV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001339-19-Outside-EU/EEA	A2 Falsche Intervention
(84)	EUCTR2015-002710-74-DE	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. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002710-74-DE	A2 Falsche Intervention
(85)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002710-74-ES	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(86)	EUCTR2015-002711-15-DE	A study to test the safety, tolerability and ability to maintain HIV suppression 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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002711-15-DE	A2 Falsche Intervention
(87)	EUCTR2015-002711-15-GB	A study to test the safety, tolerability and ability to maintain HIV suppression 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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002711-15-GB	A2 Falsche Intervention
(88)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002712-32-ES	A2 Falsche Intervention
(89)	EUCTR2015-002712-32-GB	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. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002712-32-GB	A2 Falsche Intervention
(90)	EUCTR2015-002713-30-AT	A 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. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002713-30-AT	A2 Falsche Intervention
(91)	EUCTR2015-003988-10-ES	This study will test an experimental drug called GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide (GS-9883/F/TAF) for the treatment of HIV-1 infection. The purpose of this study is to evaluate safety, and to determine whether GS-9883/F/TAF as a fixed dose combination maintains the control of HIV-1 infection effectively compared to treatment with dolutegravir (DTG) (trade name Tivicay) and emtricitabine/tenofovir alafenamide (F/TAF). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003988-10-ES	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(92)	EUCTR2015-004011-20-DE	This study will test an experimental drug called GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide (GS-9883/F/TAF) for the treatment of HIV-1 infection. The purpose of this study is to test the effectiveness of switching to GS-9883/F/TAF versus continuing on a regimen containing boosted atazanavir (ATV) or darunavir (DRV) plus either emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) or abacavir/lamivudine (ABC/3TC) in virologically suppressed HIV-1 infected adult subjects (HIV-1 RNA < 50 copies/mL). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004011-20-DE	A2 Falsche Intervention
(93)	EUCTR2015-004024-54-ES	This study will test an experimental drug called GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide (GS-9883/F/TAF) fixed dose combination (FDC) for the treatment of HIV-1 infection. The purpose of this study is to test safety and to test whether GS-9883/F/TAF as a FDC works as well as the FDC drug containing abacavir/dolutegravir/lamivudine (ABC/DTG/3TC) (trade name Triumeq). The study will also test whether GS-9883/F/TAF maintains the control of HIV-1 infection effectively compared to ABC/DTG/3TC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004024-54-ES	A2 Falsche Intervention
(94)	EUCTR2015-004025-14-DE	This study will test an experimental drug called GS-9883/F/TAF (GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide) fixed dose combination (FDC) for the treatment of HIV-1 infection. The purpose of this study is to test the effectiveness of switching to GS-9883/F/TAF FDC versus continuing on DTG and ABC/3TC as the FDC ABC/DTG/3TC in HIV-1 infected adults who are virologically suppressed (HIV-1 RNA test <50 copies/mL). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004025-14-DE	A2 Falsche Intervention
(95)	EUCTR2015-004427-31-SE	Could the new HIV-drug „TAF“ reduce inflammation inside the central nervous system?. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004427-31-SE	A5 Keine RCT
(96)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00036634	A2 Falsche Intervention
(97)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00042289	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(98)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497899	A2 Falsche Intervention
(99)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565850	A2 Falsche Intervention
(100)	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-Naive Women. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705574	A2 Falsche Intervention
(101)	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-Naive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780506	A2 Falsche Intervention
(102)	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-Naive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01797445	A2 Falsche Intervention
(103)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01815736	A2 Falsche Intervention
(104)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818596	A2 Falsche Intervention
(105)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854775	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(106)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968551	A2 Falsche Intervention
(107)	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082	A2 Falsche Intervention
(108)	NCT02121795	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Participants Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02121795	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(109)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276612	A2 Falsche Intervention
(110)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285114	A2 Falsche Intervention
(111)	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. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345226	A1 Falsche Population
(112)	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. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345252	A1 Falsche Population
(113)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397694	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(114)	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-naïve HIV Type 1 Infected Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02431247	A2 Falsche Intervention
(115)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02469246	A1 Falsche Population
(116)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556333	A5 Keine RCT
(117)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600819	A2 Falsche Intervention
(118)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603107	A2 Falsche Intervention
(119)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603120	A2 Falsche Intervention
(120)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607930	A2 Falsche Intervention
(121)	NCT02607956	Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607956	A2 Falsche Intervention
(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. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652624	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(123)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02660905	A5 Keine RCT
(124)	NCT02771054	Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF) Effect on Residual Intrathecal Immune Activation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771054	A5 Keine RCT
PharmNet.Bund			
(125)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(126)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(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 Disoproxil Fumarate in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(129)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(130)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(131)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(132)	2015-000360-34	DUALISA prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with sustained virological suppression. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(133)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Falsche Population
(134)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(135)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(136)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(137)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(138)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

Tabelle 4-36: 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	37	37 (Laufende Nr. 139-175)	0
EU-CTR	28	28 (Laufende Nr. 176-203)	0
ICTRP	59	59 (Laufende Nr. 204-262)	0
PharmNet.Bund	14	14 (Laufende Nr. 263-276)	0
Summe	Σ=138	Σ=138	Σ=0

Tabelle 4-37: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(139)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036634	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(140)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289	A5 Keine RCT
(141)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497899	A2 Falsche Intervention
(142)	NCT01565850	D/C/F/TAF Versus COBI-boosted DRV Plus FTC/TDF in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565850	A2 Falsche Intervention
(143)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705574	A2 Falsche Intervention
(144)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780506	A2 Falsche Intervention
(145)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01797445	A2 Falsche Intervention
(146)	NCT01815736	Switching From a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Participants. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815736	A2 Falsche Intervention
(147)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818596	A2 Falsche Intervention
(148)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854775	A2 Falsche Intervention
(149)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967940	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(150)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968551	A2 Falsche Intervention
(151)	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071082	A2 Falsche Intervention
(152)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(153)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269917	A2 Falsche Intervention
(154)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276612	A2 Falsche Intervention
(155)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114	A2 Falsche Intervention
(156)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345226	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(157)	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. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345252	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(158)	NCT02357602	Dose Proportionality of TFV-DP After a Single Dose of GS-7340 in Women. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357602	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(159)	NCT02397694	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694	A2 Falsche Intervention
(160)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431247	A2 Falsche Intervention
(161)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(162)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556333	A5 Keine RCT
(163)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600819	A2 Falsche Intervention
(164)	NCT02603107	Safety and Efficacy of Switching From Regimens Consisting of Boosted Atazanavir or Darunavir Plus Either Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603107	A2 Falsche Intervention
(165)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120	A2 Falsche Intervention
(166)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954	A2 Falsche Intervention
(167)	NCT02607930	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(168)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956	A2 Falsche Intervention
(169)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616029	A2 Falsche Intervention
(170)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783	A2 Falsche Intervention
(171)	NCT02638493	The Compartmental Biology of HIV in the Male Genital Tract. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638493	A5 Keine RCT
(172)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652624	A2 Falsche Intervention
(173)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02660905	A2 Falsche Intervention
(174)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707601	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(175)	NCT02771054	Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF) Effect on Residual Intrathecal Immune Activation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771054	A5 Keine RCT
EU-CTR			
(176)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003708-11	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(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 D... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004458-27	A2 Falsche Intervention
(178)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005114-20	A2 Falsche Intervention
(179)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000102-37	A2 Falsche Intervention
(180)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000516-25	A2 Falsche Intervention
(181)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63	A2 Falsche Intervention
(182)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10	A2 Falsche Intervention
(183)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002780-26	A2 Falsche Intervention
(184)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002830-19	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(185)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005138-39	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(186)	2014-001193-34	COMPARISON OF TWO ANTIRETROVIRAL ALTERNATIVE COMBINATIONS IN HIV-1 POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS: TENOFOVIR+EMTRICITABINE (TRUVADA®) + LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®) VS TENOFOVIR+EMTRICITABINE+ COBICIS.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001193-34	A2 Falsche Intervention
(187)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002673-11	A2 Falsche Intervention
(188)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003052-31	A2 Falsche Intervention
(189)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004545-27	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(190)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004779-21	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(191)	2015-000360-34	DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard o.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000360-34	A2 Falsche Intervention
(192)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000754-38	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(193)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000871-28	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(194)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001339-19	A2 Falsche Intervention
(195)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002710-74	A2 Falsche Intervention
(196)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002711-15	A2 Falsche Intervention
(197)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002712-32	A2 Falsche Intervention
(198)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002713-30	A2 Falsche Intervention
(199)	2015-003988-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infec.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10	A2 Falsche Intervention
(200)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004011-20	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(201)	2015-004024-54	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretrovira.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54	A2 Falsche Intervention
(202)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14	A2 Falsche Intervention
(203)	2015-004427-31	Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF) effect on residual intrathecal immune activation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004427-31	A5 Keine RCT
ICTRP			
(204)	EUCTR2012-003708-11-BE	Clinical research study involving an experimental combination medication called EVG/COBI/FTC/TDF. This is 1 pill containing 2 experimental medications, EVG and COBI, plus 2 medications already approved for the treatment of HIV-1 infection, FTC and TDF. In this study neither the patient or the investigator will know whether the patient is receiving EVG/COBI/FTC/TDF or the comparator drug ritonavir-boosted atazanavir with FTC/TDF. This is a randomized (by chance, like a flip of a coin) study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003708-11-BE	A2 Falsche Intervention
(205)	EUCTR2012-004458-27-AT	A study involving an experimental combination medication called EVG/COBI/FTC/TDF. The single tablet contains 3 experimental medications, EVG and COBI and TAF, plus 1 medication already approved for the treatment of HIV-1 infection, FTC. In this study neither the patient or the investigator will know whether the patient is receiving EVG/COBI/FTC/TAF or the comparator drug EVG/COBI/FTC/TDF. This is a randomized (by chance, like a flip of a coin) study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004458-27-AT	A2 Falsche Intervention
(206)	EUCTR2012-005114-20-AT	A study is to see if HIV-1 positive subjects currently taking an antiretroviral (ARV) regimen consisting of EVG/COBI/FTC/TDF (E/C/F/TDF) STR, Atripla® (also known as Sustiva®), cobicistat and atazanavir with Truvada® or ritonavir and atazanavir with Truvada® can safely switch to E/C/F/TAF STR without increasing the amount of HIV-1 in their blood. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005114-20-AT	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(207)	EUCTR2013-000102-37-AT	A study involving an experimental combination medication called EVG/COBI/FTC/TDF. The single tablet contains 3 experimental medications, EVG and COBI and TAF, plus 1 medication already approved for the treatment of HIV-1 infection, FTC. In this study neither the patient or the investigator will know whether the patient is receiving EVG/COBI/FTC/TAF or the comparator drug EVG/COBI/FTC/TDF. This is a randomized (by chance, like a flip of a coin) study. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000102-37-AT	A2 Falsche Intervention
(208)	EUCTR2013-000516-25-AT	This open label trial will recruit participants with HIV who have mild to moderate kidney function problems. Participants will receive an investigational single tablet regimen (E/C/F/TAF). This combination tablet contains the experimental drug TAF. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000516-25-AT	A2 Falsche Intervention
(209)	EUCTR2013-002780-26-Outside-EU/EEA	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002780-26-Outside-EU/EEA	A2 Falsche Intervention
(210)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002830-19-DE	A2 Falsche Intervention
(211)	EUCTR2013-002830-19-GB	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 single agent is effective against HIV-1 infected subjects when added to subject's current antiretroviral regimen that is no longer effective to treat HIV-1 and if subjects can safely switch to E/C/F/TAF STR plus Atazanavir without increasing the amount of virus in their blood. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002830-19-GB	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(212)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005138-39-BE	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(213)	EUCTR2014-001193-34-ES	COMPARISON OF TWO ANTIRETROVIRAL ALTERNATIVE COMBINATIONS IN HIV-1 POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS: TENOFOVIR+EMTRICITABINE (TRUVADA®) + LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®) VS TENOFOVIR+EMTRICITABINE+ COBICISTAT + ELVITEGRAVIR (STRIBILD®). A PROSPECTIVE RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001193-34-ES	A2 Falsche Intervention
(214)	EUCTR2014-002673-11-Outside-EU/EEA	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002673-11-Outside-EU/EEA	A2 Falsche Intervention
(215)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003052-31-BE	A2 Falsche Intervention
(216)	EUCTR2014-003052-31-SE	Study to Evaluate Efficacy 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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003052-31-SE	A2 Falsche Intervention
(217)	EUCTR2014-004545-27-BE	The purpose of this study is to evaluate if F/R/TAF works as well as Eviplera. It is also to see if F/R/TAF will maintain the control of your HIV-1 infection when compared to Eviplera. Safety, how well your body accepts the drug, will be evaluated. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004545-27-BE	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(218)	EUCTR2014-004779-21-BE	The purpose of this study is to evaluate if F/R/TAF works as well as Atripla. It is also to see if F/R/TAF will maintain the control of your HIV-1 infection when compared to Atripla. Safety, how well your body accepts the drug, will be evaluated. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004779-21-BE	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(219)	EUCTR2015-000360-34-DE	DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with sustained virological suppression. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000360-34-DE	A2 Falsche Intervention
(220)	EUCTR2015-000871-28-DE	The purpose of this study is to test the effectiveness of switching from ABC/3TC to F/TAF FDC versus continuing on ABC/3TC in HIV-1 infected subjects who are virologically suppressed. The safety and how well both the F/TAF FDC and ABC/3TC are tolerated will also be evaluated. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000871-28-DE	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(221)	EUCTR2015-001339-19-Outside-EU/EEA	The purpose of this study is to determine the pharmacokinetics (PK) of the study drug in your body, the safety and tolerability of the study drug, and the antiviral activity of the study drug when combined with a third antiretroviral agent (ARV). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001339-19-Outside-EU/EEA	A2 Falsche Intervention
(222)	EUCTR2015-002710-74-DE	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. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002710-74-DE	A2 Falsche Intervention
(223)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002710-74-ES	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(224)	EUCTR2015-002711-15-DE	A study to test the safety, tolerability and ability to maintain HIV suppression 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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002711-15-DE	A2 Falsche Intervention
(225)	EUCTR2015-002711-15-GB	A study to test the safety, tolerability and ability to maintain HIV suppression 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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002711-15-GB	A2 Falsche Intervention
(226)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002712-32-ES	A2 Falsche Intervention
(227)	EUCTR2015-002712-32-GB	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. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002712-32-GB	A2 Falsche Intervention
(228)	EUCTR2015-002713-30-AT	A 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. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002713-30-AT	A2 Falsche Intervention
(229)	EUCTR2015-003988-10-ES	This study will test an experimental drug called GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide (GS-9883/F/TAF) for the treatment of HIV-1 infection. The purpose of this study is to evaluate safety, and to determine whether GS-9883/F/TAF as a fixed dose combination maintains the control of HIV-1 infection effectively compared to treatment with dolutegravir (DTG) (trade name Tivicay) and emtricitabine/tenofovir alafenamide (F/TAF). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003988-10-ES	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(230)	EUCTR2015-004011-20-DE	This study will test an experimental drug called GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide (GS-9883/F/TAF) for the treatment of HIV-1 infection. The purpose of this study is to test the effectiveness of switching to GS-9883/F/TAF versus continuing on a regimen containing boosted atazanavir (ATV) or darunavir (DRV) plus either emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) or abacavir/lamivudine (ABC/3TC) in virologically suppressed HIV-1 infected adult subjects (HIV-1 RNA < 50 copies/mL). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004011-20-DE	A2 Falsche Intervention
(231)	EUCTR2015-004024-54-ES	This study will test an experimental drug called GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide (GS-9883/F/TAF) fixed dose combination (FDC) for the treatment of HIV-1 infection. The purpose of this study is to test safety and to test whether GS-9883/F/TAF as a FDC works as well as the FDC drug containing abacavir/dolutegravir/lamivudine (ABC/DTG/3TC) (trade name Triumeq). The study will also test whether GS-9883/F/TAF maintains the control of HIV-1 infection effectively compared to ABC/DTG/3TC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004024-54-ES	A2 Falsche Intervention
(232)	EUCTR2015-004025-14-DE	This study will test an experimental drug called GS-9883/F/TAF (GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide) fixed dose combination (FDC) for the treatment of HIV-1 infection. The purpose of this study is to test the effectiveness of switching to GS-9883/F/TAF FDC versus continuing on DTG and ABC/3TC as the FDC ABC/DTG/3TC in HIV-1 infected adults who are virologically suppressed (HIV-1 RNA test <50 copies/mL). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004025-14-DE	A2 Falsche Intervention
(233)	EUCTR2015-004427-31-SE	Could the new HIV-drug „TAF“ reduce inflammation inside the central nervous system?. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004427-31-SE	A5 Keine RCT
(234)	NCT00036634	A Dose Escalation Study of Tenofovir Alafenamide in Treatment-Naive Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00036634	A2 Falsche Intervention
(235)	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00042289	A5 Keine RCT

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(236)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497899	A2 Falsche Intervention
(237)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565850	A2 Falsche Intervention
(238)	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-Naive Women. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705574	A2 Falsche Intervention
(239)	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-Naive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780506	A2 Falsche Intervention
(240)	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-Naive Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01797445	A2 Falsche Intervention
(241)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01815736	A2 Falsche Intervention
(242)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818596	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(243)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01854775	A2 Falsche Intervention
(244)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968551	A2 Falsche Intervention
(245)	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082	A2 Falsche Intervention
(246)	NCT02121795	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Participants Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02121795	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(247)	NCT02276612	Efficacy and Safety of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected Adolescents. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276612	A2 Falsche Intervention
(248)	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285114	A2 Falsche Intervention
(249)	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. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345226	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(250)	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. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345252	A7 Ungeeigneter Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(251)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397694	A2 Falsche Intervention
(252)	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. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02431247	A2 Falsche Intervention
(253)	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02469246	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(254)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556333	A5 Keine RCT
(255)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600819	A2 Falsche Intervention
(256)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603107	A2 Falsche Intervention
(257)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603120	A2 Falsche Intervention
(258)	NCT02607930	Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607930	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(259)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607956	A2 Falsche Intervention
(260)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652624	A2 Falsche Intervention
(261)	NCT02660905	HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02660905	A5 Keine RCT
(262)	NCT02771054	Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF) Effect on Residual Intrathecal Immune Activation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771054	A5 Keine RCT
PharmNet.Bund			
(263)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(264)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(265)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(266)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(267)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(268)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(269)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(270)	2015-000360-34	DUALISA prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard of care ART in HIV-patients with sustained virological suppression. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(271)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Ungeeigneter Publikationstyp
(272)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(273)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(274)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(275)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention
(276)	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: 13.06.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Falsche Intervention

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 4-38 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 4-38 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-38 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
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	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
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	
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?	
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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
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	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

Nicht zutreffend.

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 4-39 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

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:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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 unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
